

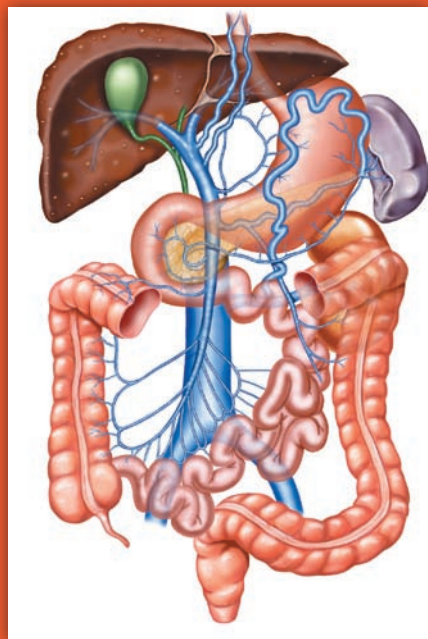
Ramón Planas
Javier Salmérón

Coordinadores:

Enfermedades Hepáticas. Consejos prácticos

Enfermedades Hepáticas

Consejos prácticos



Coordinadores

**Ramón Planas
Javier Salmerón**



ASOCIACION ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DEL HIGADO



PUBLICACIONES PERMANYER

Enfermedades Hepáticas

Consejos prácticos

Coordinadores

Ramón Planas
Javier Salmerón



PUBLICACIONES PERMANYER



© 2007 P. Permanyer

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona

Tel.: 93 207 59 20 Fax: 93 457 66 42

E-mail: permanyer@permanyer.com

ISBN: 978-84-96762-19-0

Dep. Legal: B-27.416/2007

Ref.: 1174BM061



Impreso en papel totalmente libre de cloro
Impresión: Comgrafic



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

AUTORES

José Aguilar Reina

Sección de Hepatología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Agustín Albillos Martínez

Catedrático de Medicina
Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ciberehd
Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares, Madrid

Raúl J. Andrade Bellido

Unidad de Hepatología
y Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen de la Victoria,
Facultad de Medicina de Málaga
Málaga

Vicente Arroyo

Presidente de la Asociación Española
para el Estudio del Hígado

Rafael Bañares Cañizares

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo
Sección de Hepatología, Ciberehd
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Madrid

Marina Berenguer Hayden

Servicio de Medicina Digestiva
Hospital la Fe, Ciberehd
Valencia

Jaime Bosch

Catedrático en Medicina
Universidad de Barcelona
Hepatólogo consultor senior
Jefe de la Sección de Hemodinámica Hepática,
Unidad de Hepatología
Hospital Clínico, Barcelona
Director Científico
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd)

Miguel Bruguera Cortada

Servicio de Hepatología
Hospital Clínic
Barcelona

M.ª Ángeles Castro Iglesias

Servicio de Medicina Interna B
Complejo Hospitalario Universitario
Juan Canalejo
A Coruña

Juan Córdoba Cardona

Servicio de Hepatología
Hospital de la Vall d'Hebron, Ciberehd
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona

Valentín Cuervas-Mons Martínez

Unidad de Trasplante Hepático
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid

Moisés Diago

Sección de Hepatología
Servicio de Digestivo
Hospital General Universitario
Valencia

Conrado Fernández Rodríguez

Unidad de Digestivo
Fundación Hospital Alcorcón
Madrid

Manuel García Bengoechea

Médico Adjunto
Especialista senior
Hepatología, Servicio de Gastroenterología
Hospital Donostia
San Sebastián

Carmelo García Monzón

Unidad de Investigación-Hepatología
Hospital Universitario Santa Cristina
Madrid

Juan Carlos García-Pagán

Servicio de Hepatología
Laboratorio de Hemodinámica Hepática IMDIM,
Ciberehd
Hospital Clínic
Barcelona

Javier García-Samaniego Rey

Unidad de Hepatología
Hospital Carlos III
Madrid

Pere Ginès

Unidad de Hepatología
Instituto de Enfermedades Digestivas
Hospital Clínic
Barcelona

Carlos Guarner Aguilar

Jefe de Sección
Unidad de Hepatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

José Ignacio Herrero Santos

Unidad de Hepatología
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona, Navarra

Paloma Jara Vega

Profesora asociada
Universidad Autónoma
Jefe del Servicio de Hepatología Infantil
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Francisco Jorquera Plaza

Aparato Digestivo
Complejo Asistencial de León
León

M.^a Isabel Lucena González

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Facultad de Medicina de Málaga
Málaga

Manuel de la Mata García

Sección de Hepatología
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

Miguel A. Montoro Huguet

Unidad de Gastroenterología y Hepatología
Hospital San Jorge de Huesca
Departamento de Medicina
Universidad de Zaragoza
Zaragoza

Ricardo Moreno Otero

Servicio de Digestivo
Hospital Universitario La Princesa
Madrid

José Manuel Pérez Moreno

Servicio de Digestivo
Hospital Universitario de Puerto Real
Cádiz

Fernando Pons Romero

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Marques de Valdecilla
Santander, Cantabria

Enrique Quintero Carrión

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Canarias
La Laguna, Tenerife

Manuel Rodríguez

Aparato Digestivo
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Manuel Romero Gómez

UGC Enfermedades Digestivas y Cíberedh
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

Luis Ruiz del Árbol

Unidad de Hemodinámica Hepática
Servicio de Gastroenterología
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

Ángeles Ruiz Extremera

Profesora titular de Pediatría
Universidad de Granada
Hepatología Infantil
Hospital Universitario S. Cecilio
Granada

Bruno Sangro

Unidad de Hepatología
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

Miguel A. Serra Desfilis

Servicio de Hepatología
Hospital Clínico Universitario
Facultad de Medicina
Valencia

Ricard Solà

Sección de Hepatología
Hospital del Mar
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

Emilio Suárez García

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades
Digestivas
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

José Such Ronda

Jefe de Sección
Unidad de Hepatología
Hospital General Universitario de Alicante
Alicante

ÍNDICE

Introducción	1
<i>Vicente Arroyo</i>	
Capítulo 1	
El hígado. ¿Qué es y para qué sirve?	3
<i>Miguel Bruguera Cortada y M.^a Ángeles Castro Iglesias</i>	
Capítulo 2	
Cómo se diagnostican las enfermedades hepáticas. . . .	9
<i>Manuel García Bengoechea y Agustín Albillos Martínez</i>	
Capítulo 3	
Ictericia	17
<i>Miguel A. Montoro Huguet y Miguel Ángel Serra Desfilis</i>	
Capítulo 4	
Hepatitis víricas (hepatitis A, B, C, E y coinfecciones). .	25
<i>Ricard Solà y Moisés Diago</i>	
Capítulo 5	
Enfermedades autoinmunitarias (hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)	37
<i>Ricardo Moreno Otero y José Manuel Pérez Moreno</i>	
Capítulo 6	
Enfermedad hepática y alcohol	47
<i>Manuel de la Mata García y Conrado Fernández Rodríguez</i>	
Capítulo 7	
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	55
<i>Carmelo García Monzón y Fernando Pons Romero</i>	
Capítulo 8	
Enfermedades hereditarias (hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina)	63
<i>Enrique Quintero Carrión y José Ignacio Herrero Santos</i>	
Capítulo 9	
Cirrosis hepática	73
<i>José Aguilar Reina y Javier García-Samaniego Rey</i>	

Capítulo 10	
Ascitis.	83
<i>Luis Ruiz del Árbol y Pere Ginès</i>	
Capítulo 11	
Infecciones bacterianas en el paciente con cirrosis.	91
<i>Carlos Guarner Aguilar y José Such Ronda</i>	
Capítulo 12	
Hemorragia por varices esofágicas y gástricas.	99
<i>Rafael Bañares Cañizares y Juan Carlos García-Pagán</i>	
Capítulo 13	
Encefalopatía hepática.	107
<i>Juan Córdoba Cardona y Manuel Romero Gómez</i>	
Capítulo 14	
Cáncer de hígado.	115
<i>Bruno Sangro y Manuel Rodríguez</i>	
Capítulo 15	
Trasplante hepático.	125
<i>Marina Berenguer Hayden y Valentín Cuervas-Mons Martínez</i>	
Capítulo 16	
Enfermedades hepáticas en la infancia.	135
<i>Ángeles Ruiz Extremera y Paloma Jara Vega</i>	
Capítulo 17	
Hábitos de vida saludables para los enfermos hepáticos y aspectos legales.	149
<i>Francisco Jorquera Plaza y Emilio Suárez García</i>	
Capítulo 18	
Medicamentos e hígado.	155
<i>Raúl J. Andrade Bellido y M.ª Isabel Lucena González</i>	
Capítulo 19	
La investigación en enfermedades hepáticas. Nuevos fármacos.	161
<i>Jaime Bosch</i>	
Índice de Abreviaturas.	169

INTRODUCCIÓN

Escribir un libro de medicina no es una tarea sencilla. Cuando es realizado por un solo autor, el libro es homogéneo y coherente en su estilo. Sin embargo, hoy día, la acumulación de conocimientos médicos es tan grande que no existen expertos sobre enfermedades de un órgano o sistema. En general, los médicos trabajan estudiando una enfermedad o procedimiento terapéutico. Existen médicos expertos en complicaciones de la cirrosis, hepatitis viral, enfermedades autoinmunes del hígado, trasplante hepático, etc. Por ello, la mayoría de libros hoy en día son realizados por numerosos autores, cada uno de los cuales se ocupa de su área de interés. Los libros actuales son, por lo tanto, menos homogéneos, pero su contenido es mucho más avanzado. Escribir un libro para pacientes es todavía un proyecto mucho más complejo. Los médicos estamos acostumbrados a usar un lenguaje específico, difícil de entender por el público no médico. Esto es hasta tal punto cierto que a veces resulta difícil para un médico especialista en un área determinada el comprender totalmente libros de otra especialidad. Existen palabras que definen procesos, formas especiales de evolución de una enfermedad o pronósticos específicos. Estamos tan acostumbrados a utilizarlas que no nos damos cuenta de que contribuyen grandemente a lo que la población general define como el «lenguaje ininteligible de los médicos». Los autores del presente libro han procurado, a mi entender en general con éxito, desprenderse de esta terminología.

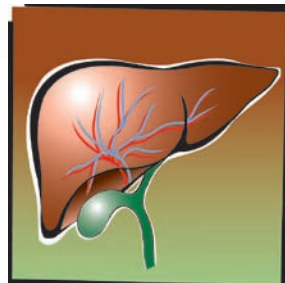
En muchos países, las sociedades científicas desempeñan un papel muy importante en la regulación de las especialidades médicas. Definen los contenidos de las especialidades, determinan las competencias y habilidades necesarias para ser especialista, participan en el examen de los futuros especialistas, promueven la investigación, organizan congresos y reuniones donde se presentan los avances médicos y se realiza formación continuada, disponen de revistas donde se publican los resultados de los proyectos de investigación, influyen sobre las agencias oficiales que promueven la sanidad y la investigación, y contribuyen a la educación sanitaria de la población colaborando con asociaciones de pacientes. En nuestro país, la intervención gubernamental en la organización social es tan importante, que el papel de las sociedades científicas queda reducido a organizar congresos y reuniones para la formación continuada de sus miembros.

La Asociación Española para el Estudio del Hígado es una sociedad científica peculiar. No tiene detrás una especialidad específica, dado que la hepatología no es actualmente reconocida como especialidad o subespecialidad médica. Sin embargo, es una sociedad moderna, con un gran empuje científico, joven y con deseos de desempeñar un papel en la política científica y sanitaria española. Tiene aproximadamente 800 asociados, entre gastroenterólogos, internistas e investigadores básicos. Organiza un congreso anual, reuniones monográficas y cursos de forma-

ción para médicos residentes. Proporciona becas para formación de investigadores en el extranjero. Es el área de la medicina con mayor productividad científica de nuestro país. Está organizando, en espera de que la hepatología sea reconocida como subespecialidad, proyectos de calidad en los que se define cómo ha de ser una unidad de hepatología, el programa mínimo de formación de un hepatólogo, y sistemas de acreditación de unidades con capacidad de formar especialistas. Finalmente, con este libro, se inicia en el campo de la educación sanitaria de la población.

Vicente Arroyo

Presidente de la Asociación Española
para el Estudio del Hígado



El hígado. ¿Qué es y para qué sirve?

Miguel Bruguera Cortada¹ y M.^a Ángeles Castro Iglesias²

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona

²Servicio de Medicina Interna B, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, A Coruña

¿En qué consiste el hígado?

El hígado es un órgano indispensable para el funcionamiento del cuerpo humano. Ocupa una posición fisiológica clave, puesto que está situado entre la circulación sanguínea que procede del intestino y el resto del organismo, con lo que controla todo el aporte alimentario. No obstante, la función del hígado no se limita a almacenar elementos nutritivos que proceden de la dieta y aportarlos a la circulación según sea conveniente, sino que también interviene de manera decisiva en otras funciones esenciales, como la desintoxicación de sustancias que deben eliminarse del organismo; la fabricación de bilis, indispensable para la absorción intestinal de las grasas; la síntesis de proteínas, tanto las de transporte y coagulación como las proteínas estructurales de los distintos tejidos; la regulación del metabolismo de las hormonas, y la inmunidad.

Las funciones metabólicas y de síntesis de sustancias son efectuadas por los hepatocitos o células hepáticas, que son el componente celular más numeroso del hígado. Los hepatocitos se disponen en forma de cordones unicelulares que se sitúan entre canales vasculares que se denominan sinusoides. De este modo, las paredes de las células hepáticas están en contacto directo con la sangre de la que obtienen oxígeno y los distintos principios nutritivos que llegan con la circulación intestinal, y pueden enviar a la circulación los elementos producidos por las células, como glucosa y proteínas.

Las células de Kupffer, situadas en la pared de los sinusoides, tienen una función desintoxicadora que consiste en captar partículas inertes y agentes infecciosos que circulan por la sangre y en destruir los hematíes senescentes.

Un tercer tipo de células del hígado son los colangiocitos, que son las células que forman la pared de los conductos biliares, que constituyen un sistema de canales por donde circula la bilis fabricada por las células hepáticas hasta llegar al intestino.

Finalmente, existe un cuarto tipo de células, denominadas células estrelladas, situadas entre los sinusoides y las células hepáticas, que tienen como función fisiológica almacenar la vitamina A. A partir de distintos estímulos, como el consumo excesivo de alcohol, estas células adquieren la capacidad de fabricar tejido fibroso, que causa una desorganización de la arquitectura vascular normal del hígado.

Consecuencias del mal funcionamiento hepático

El hígado funciona como una gran fábrica química. Considerando todas sus funciones, no es sorprendente que las enfermedades hepáticas influyan negativamente sobre otras funciones del cuerpo. Las principales consecuencias del mal funcionamiento hepático son las siguientes:

- Disminución en la producción de bilis. Causa una reducción de la bilis que llega al intestino, lo que puede causar problemas en la absorción de las grasas. El proceso requiere de la presencia de sales biliares, uno de los componentes de la bilis.
- Disminución en la producción de proteínas. El mal funcionamiento hepático puede causar un déficit de las proteínas que intervienen en la coagulación de la sangre y en la producción de otras proteínas y aminoácidos necesarios para las propias estructuras celulares, y de la albúmina, que es la proteína más importante para mantener la presión oncótica dentro de los vasos sanguíneos. Su déficit producirá la extravasación del plasma fuera de los vasos sanguíneos y esto dará lugar a edemas (retención de líquidos) en las piernas e incluso en la cavidad abdominal (ascitis).
- Disminución de la síntesis de colesterol y de hormonas. La reducción de la síntesis de colesterol ejerce un efecto negativo en la formación de las membranas celulares y para la producción de algunas hormonas, como son los glucocorticoides, las catecolaminas y las hormonas sexuales.
- Alteraciones en el almacenamiento del glucógeno que sirve de combustible a los músculos. El mal funcionamiento hepático, especialmente en fases avanzadas, puede producir situaciones de hipoglucemia (déficit de azúcar en la sangre) en el período de ayuno, debido a las alteraciones en el almacenamiento del glucógeno en el hepatocito.
- Déficit en el metabolismo (descomposición) de medicamentos, alcohol y otras drogas. La alteración de la función de los enzimas hepáticos encargados de inactivar y eliminar metabolitos de medicamentos, alcohol u otras drogas favorece la permanencia de estas sustancias en el organismo y la producción de efectos tóxicos en diferentes órganos.
- Disminución de la capacidad de defensa frente a bacterias, virus y moléculas extrañas al organismo. Es debida a la disminución de la función de fagocitosis de las células de Kupffer del hígado, es decir, la captación, digestión y destrucción de bacterias y virus que llegan por la sangre procedentes de la región abdominal, lo que facilita el paso de gérmenes a la circulación general.

Principales síntomas

- Debilidad (astenia), cansancio y malestar. La debilidad (astenia), el fatigarse con facilidad y el cansancio son síntomas muy frecuentes en los pacientes con enfermedad hepática. Su valor diagnóstico es mínimo, ya que a menudo aparece en otras muchas enfermedades de otros sistemas del organismo, así como en la depresión.
- Anorexia. La anorexia, o disminución del apetito, es común, pero no en las enfermedades hepáticas. Lo es principalmente en pacientes con insuficiencia hepatocelular u obstrucción biliar. Cuando es importante, se asocia a la pérdida de tejido adiposo y de masa muscular, pero si esta pérdida coincide con una retención hídrica no se reflejará siempre en el peso corporal.
- Náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos son habituales en la enfermedad hepática. El vómito es, a menudo, un rasgo llamativo en los pacientes con una obstrucción aguda de la vía biliar por cálculos. Resulta muy importante conocer la naturaleza y el color de los vómitos, ya que si son de color oscuro o sanguinolento indican un posible sangrado digestivo y se hace imprescindible la búsqueda de una úlcera o de varices en el esófago.
- Pérdida y aumento de peso. La pérdida de peso es habitual en pacientes con enfermedad hepática aguda ó crónica, y se debe principalmente a la anorexia y a la disminución de la

ingestión de alimentos. Las causas más frecuentes de aumento de peso son la obesidad y la retención de líquidos, pero en esta última situación el paciente a menudo describe una hinchazón abdominal o de los tobillos más que una ganancia de peso.

- Dolor y molestias abdominales. Son frecuentes en el cuadrante superior derecho del abdomen o debajo de las costillas inferiores derechas. Puede aparecer un malestar generalizado con distensión abdominal en caso de *ascitis* (acumulación de líquidos en el interior de la cavidad abdominal).
- Ictericia y coluria. La ictericia es la coloración amarilla de la piel y mucosas consecutiva a la acumulación de bilirrubina (pigmento biliar) que pasa de la sangre a los tejidos. Indica la existencia de una alteración de eliminación de la misma por parte del sistema hepatobiliar. Se aprecia inicialmente en la parte blanca o esclerótica de los ojos. Con frecuencia se acompaña de emisión de orina oscura (coluria), como el color del coñac o del té.
- Edema y distensión abdominal. En pacientes con enfermedad hepática, la retención de líquidos causa una tumefacción en los tobillos y en las piernas, además de una distensión abdominal debida a la ascitis. Esta distensión también puede deberse a un agrandamiento de los órganos intraabdominales (incluidos el hígado y el bazo). La ascitis es la causa más frecuente de distensión abdominal en los pacientes con una cirrosis establecida.
- Oliguria y nicturia. La oliguria, que es la disminución del volumen de orina, y la nicturia, que es el aumento de la diuresis nocturna, son características habituales de la retención de líquidos debida a una cirrosis o a un bloqueo del flujo de salida venoso hepático por una trombosis de las venas suprahepáticas.
- Prurito. El prurito o picor es un síntoma de las enfermedades hepáticas asociadas a una colestasis (disminución o interrupción del flujo biliar), a una obstrucción de la vía biliar extrahepática o de las vías biliares intrahepáticas, como la cirrosis biliar primaria o la colestasis del embarazo. Es también una característica de la hepatitis vírica A en los adultos. Su intensidad suele aumentar tras un baño caliente y durante la noche, cuando la piel se encuentra a una temperatura más elevada.
- Sangrado y contusiones. Los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica pueden experimentar hemorragias espontáneas (o fácilmente inducidas) de la nariz o las encías, o la fácil aparición de moratones, o hematomas. La gravedad de los síntomas se relaciona, habitualmente, con el grado de insuficiencia hepática.
- Encefalopatía hepática y alteración del ritmo del sueño. La encefalopatía hepática solo aparece en situaciones de insuficiencia hepatocelular avanzada. Se manifiesta por alteraciones importantes de la función mental. En los estadios precoces, los pacientes duermen más durante el día y padecen de insomnio por la noche; a veces aparece un patrón de sueño claramente invertido. En un estadio más avanzado se producen alteraciones en el nivel de conciencia hasta llegar al coma.
- Impotencia y disfunción sexual. La impotencia sexual es frecuente en el paciente con cirrosis. Además aparecen signos de hipogonadismo (disminución del tamaño de los genitales) y rasgos de feminización en aquellos casos con grados importantes de insuficiencia hepática.
- Calambres musculares. Los calambres son frecuentes en los pacientes con cirrosis. Suelen ser muy dolorosos, de unos minutos de duración. Aparecen principalmente en las pantorri-llas (aunque también en los dedos de las manos, los pies y los muslos). Son habitualmente nocturnos y se agravan con el reposo.

Principales causas de daño hepático

Las causas más importantes en términos de frecuencia de enfermedad hepática son la infección por los virus de la hepatitis, de los que se conocen cinco tipos, el virus de la hepatitis A, B, C, D y E, y el consumo excesivo de alcohol. Actualmente está aumentando la frecuencia del hígado graso, causado por sobrepeso o por alguna alteración metabólica, como diabetes o hipercolesterolemia, en coincidencia con el aumento de la obesidad en todo el mundo desarrollado. También aumenta el número de hepatitis tóxicas, especialmente las causadas por medicamentos.

Existen algunas enfermedades hepáticas menos frecuentes, unas relacionadas con alteraciones genéticas y otras con alteraciones del sistema inmunológico. Entre las primeras se incluyen la hemocromatosis, causada por una absorción intestinal excesiva de hierro, y la enfermedad de Wilson, debida a un defecto en la excreción biliar del cobre. Entre las enfermedades autoinmunitarias, unas afectan primariamente a las células hepáticas, como la hepatitis autoinmune, y otras a las células de los conductos biliares, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante.

Importancia de las enfermedades hepáticas

Las enfermedades hepáticas representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. En los países de Asia y África constituyen una de las tres principales causas de muerte.

Muchas de las enfermedades hepáticas son prevenibles, como las hepatitis víricas y el consumo excesivo de alcohol, que constituyen las principales causas de enfermedad hepática terminal. Si se redujera la incidencia de la hepatitis mediante la aplicación de medidas preventivas, vacunas para la hepatitis B y medidas de salud pública para la hepatitis C, y se controlara el consumo abusivo de bebidas alcohólicas mediante medidas de carácter educativo y la aplicación de medidas que limiten la posibilidad de consumir bebidas alcohólicas, se reduciría muy considerablemente el coste económico que representan las enfermedades hepáticas, disminuiría el sufrimiento personal causado por estas enfermedades y se alargaría la expectativa de vida. Hoy en día disponemos de vacunas para la prevención de la hepatitis A y B, que en algunos países se usan en programas de vacunación universal. Es indispensable una reducción de los costes de fabricación de estas vacunas para poder conseguir la protección de una población cada vez más amplia.

Algunas enfermedades hepáticas están indirectamente relacionadas con el progreso, como son las desencadenadas por fármacos. El crecimiento continuado de nuestro arsenal terapéutico determina que el riesgo de tomar algún medicamento capaz de inducir en determinadas personas una reacción hepatotóxica aumenta, por lo que es esencial que las autoridades sanitarias ejerzan una vigilancia constante para la detección de estos potenciales efectos tóxicos que permitan la prohibición de fármacos con excesivos riesgos.

Se dispone ya de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico precoz de ciertas enfermedades genéticas hepáticas, como la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson, por lo que podemos efectuar el diagnóstico de estas enfermedades antes de que aparezcan signos de daño hepático en los familiares de los pacientes ya diagnosticados. La aplicación de estos métodos debería extenderse al máximo para permitirnos actuar precozmente en el control de tales enfermedades.

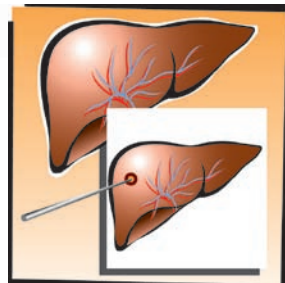
La complejidad del conocimiento y el tratamiento de las enfermedades hepáticas justifica la existencia de especialistas dedicados exclusivamente a la asistencia de los pacientes hepáticos, así como de unidades hospitalarias que dispongan de los recursos necesarios para una atención médica de calidad para estos pacientes.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ El hígado es un órgano metabólico esencial por su situación entre la circulación sanguínea que procede del intestino y la circulación general.
- ▶ El hígado dispone de cuatro tipos de células con funciones distintas: hepatocitos, células de los conductos biliares, células de Kupffer y células estrelladas.
- ▶ Las funciones principales del hígado son la producción de bilis, la desintoxicación de sustancias extrañas, la síntesis de proteínas y de colesterol, el almacenamiento de glucógeno y la defensa contra agentes infecciosos.
- ▶ Los pacientes hepáticos presentan con frecuencia cansancio e inapetencia, pero estos síntomas son muy poco específicos de hepatopatía.
- ▶ Los vómitos con aspecto hemático obligan a una exploración urgente para determinar el origen de la hemorragia.
- ▶ La pérdida de peso es un fenómeno habitual en las hepatopatías crónicas.
- ▶ Pueden existir dolor o molestias sordas en el hipocondrio derecho.
- ▶ Las complicaciones más importantes de las enfermedades hepáticas crónicas son la ictericia, la retención de líquidos y la encefalopatía.
- ▶ Las causas más frecuentes de daño hepático son las infecciones por virus de la hepatitis y el consumo excesivo de alcohol.
- ▶ Las enfermedades hepáticas son una causa importante de morbilidad y de mortalidad.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.fisterra.com
- ▶ www.hepatitis.cl
- ▶ www.geosalud.com/enfermedades_infecciosas/cirrosis.htm



Cómo se diagnostican las enfermedades hepáticas

Manuel García Bengoechea¹ y Agustín Albillos Martínez²

¹Médico Adjunto, Especialista senior, Hepatología, Servicio de Gastroenterología, Hospital Donostia, San Sebastián

²Catedrático de Medicina, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ciberehd, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid

El diagnóstico de las enfermedades hepáticas requiere que el médico identifique, primero, que un determinado paciente padece un daño en el hígado y, segundo, que descubra cuál es la causa de dicho daño. Para ambas cosas, el médico debe valorar y asociar la información que le proporciona la historia clínica, la exploración física, los análisis de sangre, las pruebas de imagen y, en algunos casos, la biopsia hepática. En este capítulo describiremos qué información espera obtener el médico de la historia clínica y de las diferentes pruebas que solicita al paciente y cómo deben interpretarse sus resultados.

La historia clínica es la recopilación ordenada de los datos de un paciente relacionados con su enfermedad. La historia clínica está formada por la información que proporciona la anamnesis o antecedentes de la enfermedad que relata el enfermo, la exploración física y las pruebas analíticas y de imagen solicitadas. En la anamnesis el paciente refiere al médico las manifestaciones que siente o aprecia de su enfermedad (los síntomas), así como su historia previa de enfermedades (antecedentes personales) y las de sus familiares (antecedentes familiares). Con toda esta información el médico elabora una presunción o juicio diagnóstico sobre la enfermedad del paciente y diseña un plan para tratarle.

Importancia de la anamnesis y de la exploración física

La forma en que se manifiestan las enfermedades hepáticas es variable. Algunas comienzan súbitamente y se denominan agudas. Otras causan daño incluso cuando los síntomas ya han desaparecido, evolucionan a lo largo de muchos años y se denominan crónicas. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad hepática carecen de síntomas, y en ellos la enfermedad se descubre por una alteración en unos análisis efectuados por otro motivo.

Los síntomas que puede presentar un paciente con enfermedad hepática son muy diversos. Uno de los más característicos es la ictericia, que es la coloración amarilla de los ojos y de la piel cuando aumenta en la sangre la concentración de una sustancia denominada bilirrubina. La bilirrubina en exceso también se elimina por la orina, que se tiñe de color oscuro, por lo que la ictericia suele acompañarse, o incluso precederse, de la emisión de orina de color coñac. Son también síntomas de enfermedad hepática el cansancio o la debilidad generalizada (astenia), las náuseas y vómitos, la fiebre y el dolor continuo y sordo bajo las costillas del lado derecho, en el lugar en el que se localiza el hígado. La enfermedad hepática puede alterar las células (plaquetas) y sustancias necesarias para que coagule la sangre. Por este motivo, los pacientes con

enfermedad hepática avanzada suelen presentar cardenales fáciles y sangrado de nariz y de encías. En pacientes con ictericia grave puede existir prurito o picor generalizado, causado por el acúmulo en la sangre de otras sustancias parecidas a la bilirrubina y que, al igual que esta, se eliminan normalmente por la bilis. En ocasiones, la primera manifestación de una enfermedad hepática es una complicación de la misma, al notar el paciente un aumento progresivo del vientre por acúmulo de líquido en la cavidad abdominal (ascitis) (véase capítulo 10), un vómito con sangre o deposiciones negras como manifestación de una hemorragia (véase capítulo 12) o un comportamiento anormal (encefalopatía hepática) (véase capítulo 13).

La anamnesis debe también recoger los hábitos del paciente y su historia de enfermedades, así como la de sus familiares. Ello es de gran ayuda para que el médico identifique la causa de la enfermedad. La ingesta excesiva y continuada de alcohol es uno de los motivos más frecuentes de enfermedad hepática, por ello el médico debe preguntar al paciente por sus costumbres en ese sentido. Otra causa de enfermedad hepática, casi tan frecuente como la toma de alcohol, es la infección por los virus de la hepatitis, que de forma genérica se transmiten por vía sanguínea o sexual. Por esta razón, el médico debe saber si el paciente ha recibido una transfusión sanguínea (por ejemplo, en el curso de una cirugía, por un accidente de tráfico, un aborto o un parto), si le han practicado una operación quirúrgica mayor, si se ha inyectado drogas, se ha tatuado o se ha colocado *piercings*. Por razones similares, el médico preguntará al enfermo si ha estado en contacto o convive con alguien que padezca hepatitis, así como por su actividad sexual, en concreto, el número de parejas y las prácticas de riesgo sin protección, como la promiscuidad y el coito anal. También es importante saber si algún familiar padece o ha padecido una enfermedad hepática, pues algunas son de naturaleza hereditaria (véase capítulo 8).

La exploración física permite al médico analizar las señales de la enfermedad hepática en el organismo del paciente. El médico constatará si el enfermo presenta ictericia observando el color de los ojos y de la piel. También buscará si presenta cambios en la piel debidos a la enfermedad hepática, como coloración rojiza de la palma de las manos, unos pequeños puntos rojos con forma de araña en las mejillas, cuello u hombros (telangiectasias) o el crecimiento de las mamas en los varones (ginecomastia). La presencia de lesiones de rascado indicará indirectamente que el paciente padece prurito. El médico debe palpar su abdomen hundiendo suavemente la mano debajo de las costillas del lado derecho con objeto de mirar si, como ocurre en la mayoría de las enfermedades hepáticas, el hígado está aumentado de tamaño; posteriormente, repetirá la maniobra debajo de las costillas del lado izquierdo con el fin de saber si el bazo también está aumentado de tamaño. La exploración permite al médico comprobar si el enfermo ha acumulado líquido en el abdomen (ascitis) o en los tobillos (edema). Por último, la auscultación del corazón y de los pulmones permite saber si el posible daño en estos órganos es causa o consecuencia de la enfermedad hepática.

Establecer la existencia de daño hepático: pruebas analíticas fundamentales

El término «pruebas de función hepática» se refiere a un conjunto de determinaciones analíticas que se utilizan para evaluar el funcionamiento del hígado e incluyen la determinación de la aspartato-aminotransferasa (AST) o glutámico-oxalacético (GOT), alanina-aminotransferasa (ALT) o glutámico-pirúvica (GPT), bilirrubina y fosfatasa alcalina. En realidad, no es correcto decir que todas estas pruebas evalúan la función del hígado, pues las que verdaderamente lo

Tabla 1. Pruebas analíticas fundamentales para evaluar la función del hígado

Determinación	Función	Cambio en la enfermedad hepática	Significado	Manifestación clínica de la alteración
Transaminasa aspartato-aminotransferasa (AST) o glutámico-oxalacético (GOT)	Enzima fabricada por las células del hígado y de otros órganos (corazón, músculo)	Aumento	Daño o inflamación del hígado o de otros órganos	Ninguna
Transaminasa alanina-aminotransferasa (ALT) o glutámico-pirúvica (GPT)	Enzima fabricada por las células del hígado	Aumento	Daño o inflamación del hígado	Ninguna
Bilirrubina	Sustancia eliminada por el hígado en la bilis	Aumento	Daño del hígado	Ictericia
Fosfatasa alcalina	Sustancia fabricada por las células biliares y por el hueso	Aumento	Dificultad para eliminar la bilis o daño en el hueso	Ninguna
Albúmina	Proteína fabricada por el hígado	Disminución	Insuficiencia del hígado	Contribuye al edema y la ascitis
Protrombina	Proteína fabricada por el hígado	Disminución	Insuficiencia del hígado	Cardenales, sangrado por encías o nariz
Plaquetas	Células de la sangre para formar coágulos	Disminución	Cirrosis	Cardenales, sangrado por encías o nariz

aquellas que miden la concentración en la sangre de determinadas sustancias que fabrica el hígado, como la protrombina y la albúmina (Tabla 1).

Enzimas hepáticas, AST y ALT

Las enzimas hepáticas, AST y ALT, son conocidas como aminotransferasas o transaminasas. Estas enzimas se encuentran en el interior de las células hepáticas (o hepatocitos). Cuando los hepatocitos se dañan en el curso de una inflamación (hepatitis) aguda o crónica del hígado, se libera a la circulación AST y ALT, con lo que sus niveles aumentan en la sangre. El aumento en sangre de la AST y de la ALT se produce cuando la inflamación en el hígado causa la muerte (necrosis) de las células hepáticas. Al morir, las células hepáticas liberan la AST y ALT de su interior, con lo que aumenta su concentración en sangre. En general, se considera que las transaminasas aumentan cuando su concentración sanguínea supera los 40 UI/L; no obstante, pueden existir discretas variaciones entre laboratorios. A diferencia de la ALT, que solo se encuentra en

el hígado, la AST también está en otros órganos, como el corazón y los músculos. Por ese motivo, la AST no es tan útil para evaluar la función del hígado como la ALT, pues su concentración en suero también puede aumentar cuando existe daño en otros órganos. Los niveles mayores de transaminasas se observan en las hepatitis agudas, en las que pueden alcanzar valores de miles. En la hepatitis crónica no se alcanzan cifras tan altas, pero sí es frecuente que su concentración oscile. Estas variaciones, que generalmente son de pequeña cuantía, guardan escasa relación con el grado de daño hepático o con el empeoramiento o la mejoría de la enfermedad no tratada. Sin embargo, el progresivo descenso de la ALT constituye un dato favorable en pacientes en tratamiento antiviral por hepatitis C o B. Por último, cabe mencionar que las enzimas hepáticas pueden ser normales en muchos enfermos con hepatitis C o B, así como en pacientes con una enfermedad hepática grave, una cirrosis.

Bilirrubina

La bilirrubina es una sustancia de color amarillo verdoso que se forma cuando se destruye la hemoglobina, un componente de los glóbulos rojos de la sangre. Los glóbulos rojos se destruyen a medida que envejecen. La bilirrubina sale de los glóbulos rojos destruidos y llega al hígado, que la elimina por el intestino en un líquido denominado bilis. Si el hígado no funciona bien, la bilirrubina no se elimina en la bilis y su concentración aumenta en la sangre. La bilirrubina también puede aumentar por una enfermedad no hepática.

Albúmina

La albúmina es una proteína que fabrica el hígado, y cuya concentración en la sangre disminuye cuando el hígado no funciona correctamente. El descenso de la albúmina indica que el paciente padece una enfermedad hepática grave, una cirrosis, generalmente en estadio (grado) avanzado. Un nivel bajo de albúmina también se puede observar en pacientes con enfermedades renales o con malnutrición, sin necesidad de que el hígado esté dañado.

Protrombina

La protrombina es una proteína sintetizada por el hígado que sirve para fabricar coágulos sanguíneos. Los coágulos sanguíneos taponan las roturas que se producen en las arterias y en las venas para evitar la hemorragia. Cuando el hígado funciona mal fabrica poca protrombina y otros factores necesarios para la coagulación, y esta es una de las razones por las que los pacientes con enfermedad hepática sangran con facilidad por la nariz o por las encías. El tiempo de protrombina mide cuánto tarda la sangre en formar un coágulo y se expresa en segundos. Un tiempo de protrombina normal indica que el nivel sanguíneo de protrombina también lo es. Con frecuencia, se expresa en forma de actividad de protrombina, que es la relación entre el tiempo que tarda la sangre en coagularle al paciente y a un individuo sano, y se expresa como porcentaje.

Fosfatasa alcalina y plaquetas

Otras pruebas que pueden estar alteradas en pacientes con enfermedad hepática son la fosfatasa alcalina y las plaquetas. La fosfatasa alcalina es una enzima que fabrican las células hepá-

ticas y las de los conductos biliares. La fosfatasa alcalina suele incluirse en el grupo de pruebas que se solicitan para evaluar si existe una enfermedad del hígado. Un nivel elevado de fosfatasa alcalina no indica daño hepático o inflamación, y de hecho suele ser normal en pacientes con hepatitis C y se observa cuando hay una obstrucción del flujo de la bilis, por ejemplo, por un cálculo (piedra). La fosfatasa alcalina se produce también en otros órganos diferentes del hígado, como el hueso, por lo que identificar la causa de su aumento requiere realizar determinaciones analíticas adicionales. Las plaquetas son unas células de la sangre que, junto con la protrombina, forman los coágulos sanguíneos. El número de plaquetas se mide en cualquier recuento normal de sangre. El número de plaquetas suele ser bajo en los pacientes que ya han desarrollado cirrosis. Las plaquetas también pueden disminuir por otras causas, entre las que se incluyen ciertos fármacos, como el interferón. Dado que las plaquetas y la protrombina forman los coágulos sanguíneos, la reducción del número de plaquetas contribuye, junto con el descenso en la protrombina, a que el paciente con enfermedad hepática sangre con facilidad.

Identificación de la causa de la enfermedad hepática: pruebas analíticas adicionales

La causa que provoca la enfermedad del hígado, en general, puede identificarse por los datos que proporcionan la historia clínica y las pruebas específicas de laboratorio. La historia clínica es fundamental en aquellas enfermedades para cuyo diagnóstico no existen pruebas específicas. Uno de los datos más importantes de la historia clínica es que el paciente (o sus familiares) reconozca un consumo de alcohol excesivo o al menos suficiente para provocar daño al hígado (véase capítulo 6). Otra enfermedad hepática para la que tampoco existe una prueba específica es el hígado graso o esteatosis hepática no alcohólica, y su diagnóstico se basa en su asociación con obesidad, diabetes e hipertensión arterial (véase capítulo 7). Por último, la historia clínica, en ocasiones complementada con el análisis de tóxicos en la sangre, es fundamental para diagnosticar la enfermedad hepática por tóxicos (setas, drogas, productos de herbolario) o fármacos (paracetamol y otros).

En la mayor parte de los casos restantes y dicho en términos generales, la causa de la enfermedad hepática se sabe por la información que aporta el análisis de determinadas moléculas de la sangre, y que se enumeran a continuación:

- Pruebas para diagnosticar infección por los virus de las hepatitis. Estas pruebas detectan en el suero del paciente fragmentos del virus o anticuerpos que ha producido el organismo en respuesta a la infección por el virus. Existen análisis específicos para identificar la infección por cada uno de los virus responsables de hepatitis aguda (virus A y E) o de hepatitis aguda o crónica (virus B, C y D). Además, con algunas de estas pruebas el médico puede saber la cantidad (carga) de virus que hay en el organismo y cuándo dicha carga desaparece, por ejemplo, después de un tratamiento antiviral.
- Pruebas inmunológicas. Algunas enfermedades hepáticas se producen al reaccionar el sistema inmunitario (defensivo) del paciente frente al propio hígado (enfermedades hepáticas autoinmunitarias). Como consecuencia de esta reacción se forman unos anticuerpos específicos (autoanticuerpos) que nos permiten establecer la causa de la enfermedad hepática. Los autoanticuerpos más importantes son los anticuerpos antimitondriales, propios de la cirrosis biliar primaria, y los anticuerpos antimúsculo liso, propios de la hepatitis autoinmune (véase capítulo 5).

- Parámetros del metabolismo del hierro y del cobre. Estos parámetros se alteran en aquellas enfermedades hepáticas causadas por un depósito excesivo de estos metales en el hígado, identificando a los individuos que las padecen. En los pacientes con un depósito excesivo de hierro en el hígado (hemocromatosis) (véase capítulo 8), aumentan el hierro que hay en la circulación y la ferritina, una proteína que mide la cantidad de hierro almacenado. En los pacientes con un depósito excesivo de cobre en el hígado (enfermedad de Wilson), disminuye la proteína que transporta el cobre, la ceruloplasmina, y aumenta el cobre que se elimina en la orina.

Pruebas complementarias o de imagen: importancia de la ecografía abdominal

Existe un conjunto de pruebas, denominadas de forma genérica «pruebas de imagen», que nos permiten ver la forma del hígado, la de sus arterias y venas, como la vena porta, si se han formado tumores (masas) en el hígado, si hay líquido libre en el abdomen (ascitis) y el contenido y el grosor de la vesícula y de la vía biliar, entre otras cosas. Esta información es de utilidad para establecer la existencia de enfermedad hepática y de complicaciones de la misma, como la ascitis o la formación de tumores (cáncer) de hígado.

Las pruebas de imagen más utilizadas son la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. La ecografía abdominal es una prueba en la que la imagen se forma cuando una sonda dirige al hígado un haz de ultrasonidos. La ecografía abdominal es una prueba barata, de fácil acceso y carente de radiación. Es obligatorio realizarla en todo paciente con sospecha de enfermedad del hígado. También es imprescindible realizarla con periodicidad (aproximadamente cada 6 meses) en pacientes con cirrosis para diagnosticar de forma temprana la formación de un tumor hepático. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética visualizan el hígado con más precisión que la ecografía, especialmente en caso de sospecha de un tumor hepático en un paciente con cirrosis. Para obtener una mejor imagen con estas técnicas suelen administrarse contrastes intravenosos u orales, que definen mejor los órganos y sus lesiones. Ni la tomografía ni la resonancia pueden repetirse con tanta frecuencia como la ecografía, pues son muy costosas y, una de ellas, la tomografía axial, emite radiación.

Una prueba que es necesario efectuar en todo paciente con sospecha de cirrosis hepática es una endoscopia oral. Esta exploración consiste en introducir por la boca del enfermo un tubo fino y flexible (endoscopio) con una cámara de televisión en su extremo para ver el esófago, el estómago y el duodeno. Su objetivo principal es descartar que existan varices (venas dilatadas) en el esófago o en el estómago del paciente, con el fin de pautar un tratamiento que reduzca el riesgo de rotura y hemorragia (véase capítulo 12).

Biopsia hepática: métodos alternativos actuales

La biopsia hepática percutánea (a través de la piel) fue durante muchos años la prueba más eficaz para identificar el daño del hígado y su causa. Consiste en hacer una punción en el hígado con una aguja especial. Al pasar a través del hígado, la aguja atrapa en su interior un pequeño trozo de aquel con forma de cilindro, que después los patólogos procesan y estudian al micros-

copio. Se considera que la mayor parte de las enfermedades que afectan al hígado lo hacen de forma difusa, y por lo tanto el fragmento que se obtiene y analiza de un área determinada es representativo de la situación general.

La biopsia hepática es la mejor prueba para establecer el grado de daño del hígado en el curso de una enfermedad hepática crónica, pues identifica y cuantifica la fibrosis (tejido cicatricial) que se ha formado. Cuanta más fibrosis, más cicatrices, tiene un hígado, menos tejido con buena función le queda y más se deforma, con lo que ofrece más dificultad al paso de la sangre. La biopsia hepática también puede aportar datos que ayuden a establecer la causa de la enfermedad hepática, pero ello es menos importante hoy día, ya que disponemos de las pruebas analíticas antes mencionadas.

El principal inconveniente de la biopsia hepática es su carácter invasivo y la posibilidad baja, pero real, de complicaciones. La más frecuente es la hemorragia abdominal, que se produce cuando no coagula la herida causada en el hígado al pasar la aguja. Por este motivo, la biopsia hepática no debe realizarse por vía percutánea cuando la propia enfermedad hepática ha reducido excesivamente las plaquetas, la protrombina y otros factores de coagulación del paciente. El miedo a la hemorragia hace que todo enfermo al que se le realice una biopsia hepática deba permanecer hospitalizado al menos unas horas.

Debido a estos inconvenientes de la biopsia hepática, se están desarrollando métodos alternativos para estimar de forma no invasiva la fibrosis, que es el parámetro que más nos interesa. Uno de los métodos más prometedores, y en evaluación en la actualidad, es la elastografía transitoria del hígado, conocido por el nombre comercial del aparato, Fibroscan. Es un método inocuo capaz de estimar numéricamente la elasticidad (dureza) del hígado, y así establecer el grado de fibrosis existente. Existen también otros métodos no invasivos para estimar la fibrosis y que se basan en determinar en sangre determinados productos, y cuya utilidad real está aún por demostrar.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La historia clínica y la exploración física son fundamentales para que el médico haga un juicio diagnóstico correcto del paciente con enfermedad hepática y solicite las pruebas complementarias más apropiadas.
- ▶ La alteración en los análisis de sangre, especialmente de las transaminasas, es la forma más frecuente de descubrir una enfermedad del hígado.
- ▶ La mayoría de las enfermedades crónicas del hígado son asintomáticas en sus fases iniciales y solo se descubren por la alteración en los análisis de sangre.
- ▶ Un aumento en sangre de las transaminasas indica un cierto grado de daño en el hígado por inflamación. Sin embargo, la normalidad de las transaminasas no excluye que el hígado pueda estar enfermo.
- ▶ El hecho de que la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas no den síntomas en sus fases iniciales no quiere decir que no precisen tratamiento, pues pueden agravarse con el paso de los años y evolucionar a cirrosis.
- ▶ Por el motivo anterior, tampoco debe retrasarse la realización de las pruebas diagnósticas adicionales que solicite el médico, incluida la biopsia hepática, pues sólo es posible establecer un plan de tratamiento adecuado cuando se conoce el diagnóstico con exactitud.
- ▶ Las pruebas de imagen son, junto con los análisis de sangre, unos métodos de gran valor para saber lo que ocurre en el hígado. La ecografía es una prueba de imagen fácil de realizar, que no emite radiación y que aporta mucha información. En ocasiones, es necesario realizar otras pruebas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, pero la primera emite radiación y ambas pueden necesitar el uso de contraste intravenoso.
- ▶ En los pacientes con cirrosis se debe realizar una ecografía abdominal, aproximadamente cada 6 meses, para detectar de forma temprana la posible formación de tumores (cáncer) de hígado.
- ▶ La endoscopia digestiva permite ver si se han formado varices (venas dilatadas) en el esófago del paciente con cirrosis, con objeto de iniciar un tratamiento que disminuya el riesgo de hemorragia.
- ▶ Es importante saber la cantidad de tejido fibroso (cicatrices) del hígado en una enfermedad hepática crónica, pues de ello depende el pronóstico. La biopsia hepática es el mejor método para ello, pero por su carácter invasivo y por el riesgo de complicaciones se están desarrollando y evaluando métodos no invasivos, como la elastografía transitoria.

Páginas web recomendadas

Asociación Española para el Estudio del Hígado

- ▶ www.aeeh.org



Ictericia

Miguel A. Montoro Huguet¹ y Miguel Ángel Serra Desfilis²

¹Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital San Jorge de Huesca, Departamento de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

²Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, Valencia

¿Qué es la ictericia?

Se entiende por ictericia la coloración amarillenta que adquiere la piel y las mucosas debido a un depósito anormal de bilirrubina en estos tejidos. Este signo es más visible en la mucosa oral y en la zona blanca del globo ocular, y se hace más perceptible bajo la luz solar. La ictericia no debe confundirse con la palidez de la piel y las mucosas secundaria a estados de anemia o a problemas circulatorios, ni con la coloración amarillenta que aparece en la palma de las manos cuando una persona toma un exceso de carotenos en la dieta (naranjas, tomate, zanahorias). En los sujetos con pieles muy bronceadas o de raza negra la ictericia solo se aprecia al observar las mucosas. En el presente capítulo se explica someramente el metabolismo de la bilirrubina, las enfermedades que originan este trastorno y los recursos disponibles para su diagnóstico y tratamiento.

¿Qué es la bilirrubina?

La bilirrubina es una sustancia derivada del pigmento rojo de la hemoglobina que aparece tras la destrucción de los hematíes. Una vez formada es conducida hasta las células del hígado, donde experimenta un proceso de conjugación, y finalmente es excretada hasta la luz del intestino (Fig. 1). La producción diaria de bilirrubina para un adulto sano es de 4 mg/kg de peso y sus niveles circulantes son siempre inferiores a 1 mg/dl. De ellos, solo el 30% corresponde a la fracción conjugada. La ictericia aparece cuando los niveles de bilirrubina superan los 2 mg/dl. La fracción conjugada puede atravesar el filtro renal, lo que explica la coloración oscura de la orina (coluria) cuando ésta se eleva en la sangre.

¿Qué circunstancias pueden producir ictericia?

Existen tres mecanismos que pueden explicar la aparición de ictericia.

Exceso de producción de bilirrubina

El ejemplo más representativo es la anemia hemolítica. En estos casos, la rotura de los glóbulos rojos produce un exceso de bilirrubina que desborda la capacidad del hígado para conjuguar y eliminar este pigmento.

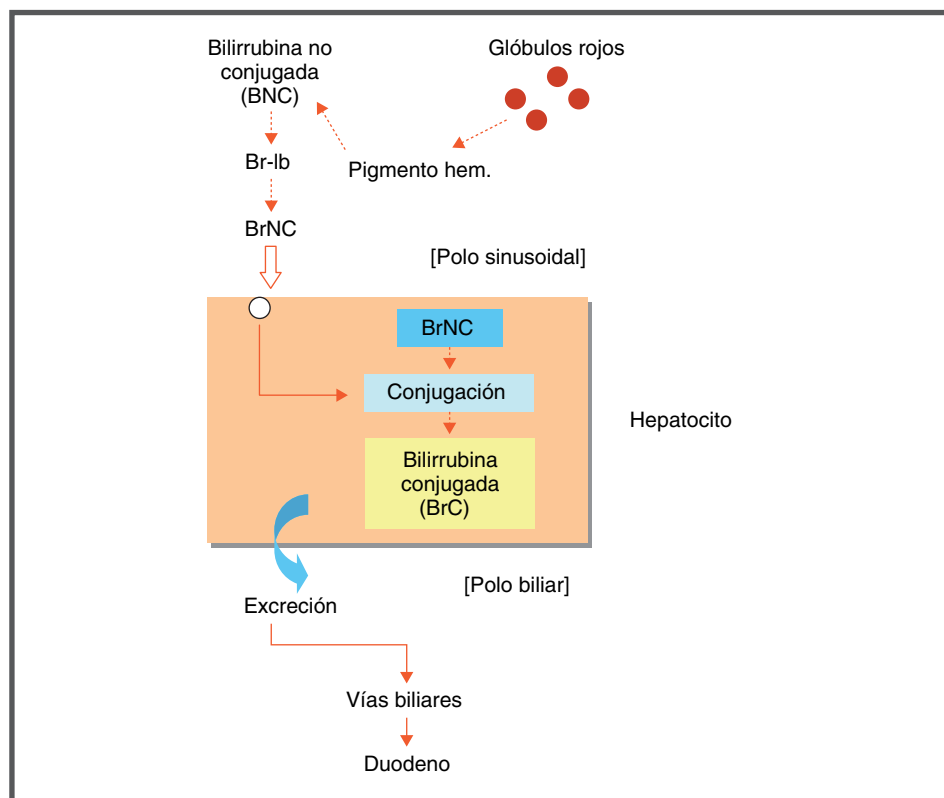


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo de la bilirrubina. BRNC: bilirrubina no conjugada; BRI: bilirrubina libre.

Ictericias por alteraciones hepáticas

En estos casos, el aumento de la bilirrubina es el resultado de una alteración de determinadas funciones del hígado que hace difícil la eliminación del pigmento a la bilis. Algunos pacientes padecen un error innato del metabolismo de la bilirrubina que altera los mecanismos responsables de la captación y conjugación de la bilirrubina en el interior de las células (enfermedades de Gilbert y de Crigler-Najjar) o de su transporte hasta el polo biliar tras una correcta conjugación (enfermedades de Dubin-Johnson y de Rotor). Dentro de este apartado se incluyen además una amplia miscelánea de enfermedades que al deteriorar las funciones del hígado llegan a afectar la excreción de la bilirrubina.

Ictericias por obstrucción de la vía biliar

Aun cuando la bilirrubina haya sido correctamente conjugada y excretada, a menudo aparece un obstáculo en el conducto que une el hígado con el intestino (colédoco o vía biliar principal) que impide su eliminación. En tal caso, el pigmento refluye a la sangre, impregna los tejidos y causa ictericia. Numerosas enfermedades causan ictericia por este mecanismo (véase más abajo).

¿Por qué puede producirse ictericia en el recién nacido?

Una proporción importante de recién nacidos presenta ictericia a las 48-72 horas de nacer, con niveles de bilirrubina inferiores a 17-18 mg/dl y habitualmente entre 5 y 6 mg/dl. Este fenómeno es debido a que a las pocas horas de nacer se produce un aumento en la formación de la bilirrubina que no puede ser conjugada en su totalidad por un hígado todavía inmaduro. Esta ictericia «fisiológica» debe ser distinguida de otras condiciones que conducen a estados de ictericia patológica (véase capítulo 16). Una clave para distinguir ambos casos es el momento en que aparece la ictericia. En los casos patológicos, la ictericia suele aparecer ya en las primeras 24 horas o pasadas 3 semanas desde el parto.

¿Qué es la enfermedad de Gilbert?

Es un trastorno del metabolismo de la bilirrubina que condiciona una elevación intermitente de su fracción no conjugada (< 5 mg/dl). Su causa es genética y afecta aproximadamente al 9% de la población. El trastorno se transmite de padres a hijos de forma que para que un sujeto lo presente tiene que recibir de ambos progenitores las dos copias del gen alterado. La enfermedad suele diagnosticarse de forma casual al encontrar en un individuo sin síntomas una cifra de bilirrubina elevada, sin ninguna otra alteración. El trastorno suele hacerse más patente en ciertas circunstancias, como después de un ayuno prolongado, ejercicio físico intenso, el embarazo, la menstruación o determinadas infecciones. Es importante subrayar que esta enfermedad no cursa con ningún tipo de síntomas, salvo la ictericia, ni comporta riesgo alguno para la vida. El diagnóstico se realiza tras descartar otras causas de elevación de la bilirrubina no conjugada (por ejemplo, hemólisis) y comprobar la normalidad rigurosa de la función hepática. En casos dudosos, se ha propuesto someter al paciente a una dieta con restricción de calorías (test del ayuno); en estos casos se aprecia una elevación de la bilirrubina no conjugada del 50% por encima del valor basal. Aunque este trastorno no requiere ningún tipo de tratamiento, es prudente informar a la persona de la naturaleza benigna e intermitente del problema.

¿Qué significa el término colestasis?

Como ya se ha mencionado, la bilis producida por las células del hígado es excretada y transportada a través de los conductos biliares hasta el intestino, donde ejerce su función. Determinadas enfermedades alteran estos mecanismos al suprimir o bloquear el flujo biliar, lo que impide de forma total o parcial su llegada al duodeno. Esta alteración es lo que conocemos como colestasis. Cuando la causa que provoca este trastorno reside en el hígado se habla de colestasis intrahepática. Por el contrario, si el obstáculo al flujo biliar se localiza en los conductos biliares extrahepáticos, hablamos de colestasis extrahepática. Los términos ictericia y colestasis no deben confundirse, dado que no siempre son coincidentes. Con independencia de que la bilirrubina esté o no elevada, en la colestasis se produce un incremento de los niveles plasmáticos de otras sustancias que ordinariamente se excretan a través del árbol biliar, incluidas las sales biliares y algunos enzimas, como la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA). Ambas sustancias pueden verse elevadas también por causas distintas a la colestasis.

Tabla 1. Fármacos de uso común que pueden producir colestasis

Clorpromacina	Ácido paraaminosalicílico [¶]
Desipramina	Sulfamidas
Hidantoínas*	Anticonceptivos
Alopurinol [†]	Anabolizantes
Indometacina [‡]	Nitrofurantoína**
Estolato de eritromicina [§]	

*Utilizado como antiepiléptico.

[†]Para la prevención de la gota.

[‡]Antiinflamatorio.

[§]Antibiótico.

[¶]Antirreumático.

**Antiséptico urinario.

¿Qué enfermedades pueden producir una colestasis?

Existe una amplia variedad de causas que pueden originar un cuadro de colestasis. Es importante distinguir entre aquellas que tienen su origen en un trastorno localizado en el interior del hígado de aquellas otras que son debidas a la presencia de un obstáculo en los conductos extrahepáticos (Tabla 1). La importancia de esta distinción radica en que el tratamiento difiere de forma significativa en ambos casos (véase más adelante). Entre las causas de colestasis intrahepática, cabe mencionar aquellas que aparecen de forma aguda y las que se manifiestan de forma crónica. Las primeras incluyen las hepatitis causadas por virus, fármacos y alcohol, algunas colestasis puras por fármacos, y las que se presentan en el curso de una septicemia bacteriana o de un postoperatorio (colestasis benignas postoperatorias). Entre las segundas deben subrayarse la cirrosis biliar primaria, más frecuente en la mujer, y la colangitis esclerosante primaria, más frecuente en hombres que padecen colitis ulcerosa. En ambos casos, el sistema inmunitario (defensivo) del organismo pone en marcha un ataque contra los conductillos biliares, con lo se bloquea su función excretora. Algunos casos de colestasis intrahepática se manifiestan de forma intermitente. Así ocurre en algunos casos de colestasis benigna recurrente familiar y en la colestasis que aparece en algunas mujeres durante la gestación.

La mayoría de las colestasis extrahepáticas tienen su origen en la presencia de cálculos en el colédoco. En otras, la obstrucción es debida a la compresión externa del colédoco por procesos de naturaleza inflamatoria, quística o tumoral localizados en el páncreas o por tumores originados en las propias células que revisten los conductos biliares (colangiocarcinomas).

¿Qué repercusión puede tener una colestasis sobre la salud?

Los síntomas de un paciente con colestasis reflejan, en gran medida, la dificultad para eliminar las sustancias que normalmente son excretadas por la bilis. Éstas incluyen la bilirrubina conjugada, las sales biliares, el colesterol y algunos enzimas, como la FA y la GGT. Los niveles plasmáticos de estas sustancias se elevan en mayor o menor cuantía en función del nivel de obstrucción, de su naturaleza y de la duración del problema. La elevación de la bilirrubina justifica la aparición de ictericia. A menudo, la orina adquiere una tonalidad característica (como el coñac o la Coca-Cola) debido a que el pigmento biliar se filtra a través del riñón (coluria). A su

vez, puede ocurrir que las heces pierdan su coloración habitual, al faltar el pigmento biliar (heces hipocólicas o acólicas). La elevación de sales biliares ejerce un efecto irritativo sobre la piel que explica el prurito (picor) que estos pacientes padecen, incluso por la noche. Un hecho de notable interés en la colestasis crónica es la asimilación insuficiente de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, K y E), que precisan de las sales biliares para su absorción. La ausencia de sales biliares en la luz intestinal conduce, en estos casos, a graves deficiencias nutricionales derivadas de la pérdida de grasas por las heces (esteatorrea) y de la malabsorción de calcio y vitaminas. No todos los pacientes, sin embargo, desarrollan este cortejo sintomático. En algunos casos, el problema se descubre en el curso de una analítica rutinaria que muestra la elevación de los niveles plasmáticos de FA y GGT, con niveles de bilirrubina normales (colestasis anictérica). La investigación de estos pacientes suele descubrir cálculos coledocales, una cirrosis biliar primaria en un estadio precoz o una afección causante de granulomas en el hígado. En otros casos, la colestasis constituye una manifestación secundaria y los síntomas principales dependen de la enfermedad de base o de sus complicaciones. Tal es el caso de los pacientes con una cirrosis avanzada, un cáncer de páncreas o una pancreatitis aguda o crónica.

¿Cómo se llega al diagnóstico de la enfermedad que causa una ictericia?

El diagnóstico de la enfermedad que causa una ictericia o un síndrome colestásico requiere, habitualmente, de una historia clínica bien documentada y un examen físico minucioso, así como de algunas pruebas de laboratorio y en ocasiones determinadas pruebas complementarias. Desde el primer momento, debe distinguirse aquella situación en la que la elevación de la bilirrubina es un hecho aislado de aquellos otros casos en los que la ictericia se acompaña de un cuadro de colestasis. En el primero de los casos, la determinación de las fracciones de bilirrubina (conjugada y no conjugada) y la exclusión de una anemia hemolítica (anemia relacionada con la rotura de los glóbulos rojos), logran en la mayoría de los casos orientar el diagnóstico. Ya se ha mencionado que la enfermedad de Gilbert es la más frecuente de estas afecciones y que es de carácter benigno y recurrente. Distinta es la situación del enfermo que presenta un síndrome colestásico (con o sin ictericia). En estos casos es primordial llevar a cabo una búsqueda intencionada de cualquier antecedente que pueda guardar relación con el estado actual del paciente. En este punto, es esencial la cooperación del paciente durante la entrevista. Es importante considerar cualquier antecedente relativo a la exposición a productos tóxicos, drogas o estupefacientes, así como el consumo de alcohol, fármacos o productos de herbolario. Igualmente es de suma importancia informar al médico sobre cualquier factor que aumente el riesgo de transmisión de una hepatitis vírica (véase capítulo 4), el antecedente de cirugía reciente y cualquier otro antecedente clínico, incluido el padecimiento de enfermedades infecciosas, colitis ulcerosa o enfermedades hereditarias. Tiene gran interés el conocimiento de los síntomas que acompañan a la colestasis. Algunas combinaciones de síntomas como la ictericia, la fiebre y el dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (tríada de Charcot) sugieren la presencia de un cálculo enclavado en el colédoco con infección sobreañadida de las vías biliares (colangitis). Otros, como la presencia de una ictericia indolora y progresiva en un paciente mayor, deben sugerir la posibilidad de un tumor que obstruye la vía biliar principal. La presencia de prurito de larga evolución que precede en meses o en años a la aparición de ictericia en una mujer de mediana edad debe orientar hacia el diagnóstico de una cirrosis biliar primaria. La información proporcionada por la historia clínica suele ser completada con algunas

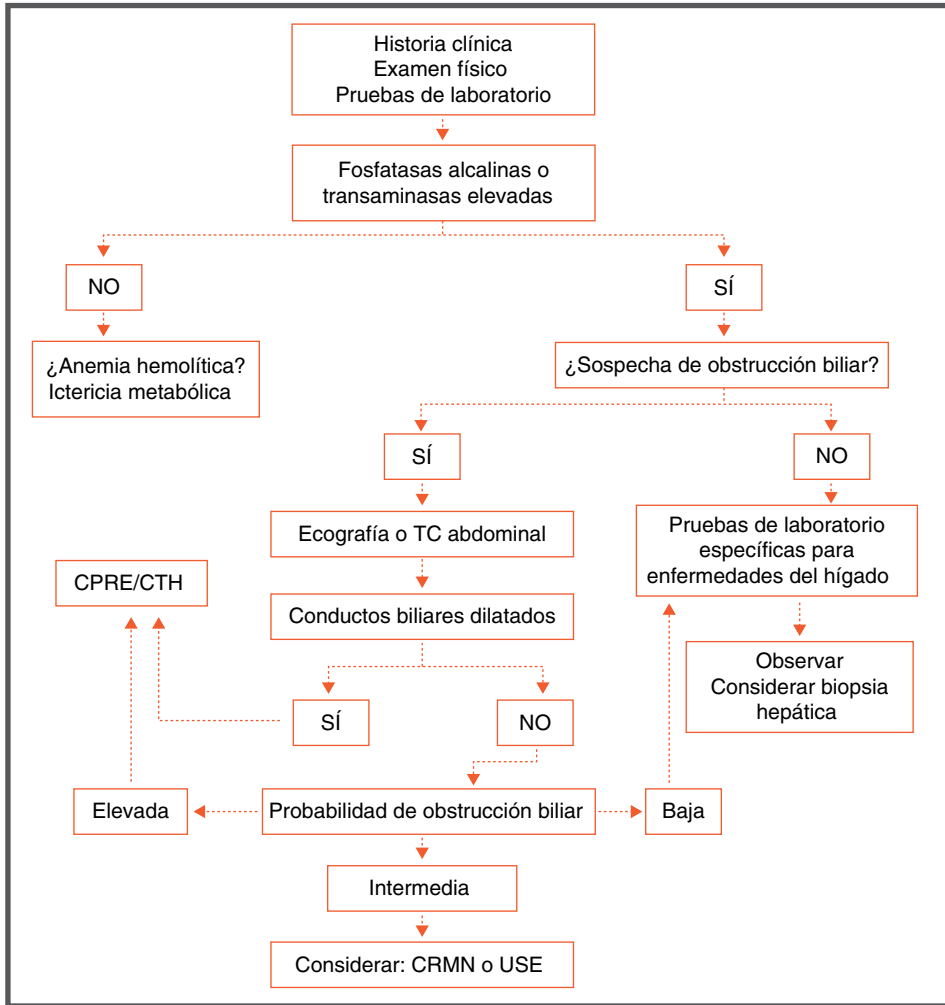


Figura 2. Protocolo de exploraciones en el estudio del paciente con ictericia o colestasis. TC: tomografía axial computarizada del abdomen; CPRE: colangiografía retrógrada endoscópica; CTH: colangiografía transhepática; CRMN: colangiografía magnética; USE: ecoendoscopia (modificado de Lidofsky SD. *Sleisenger & Fordtran. 8th edition. Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. Gastrointestinal and Liver Diseases. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 309 con permiso*).

investigaciones bioquímicas e inmunoserológicas que pueden ser de utilidad para discernir la causa del problema. Finalmente, el médico dispone, hoy en día, de un amplio abanico de pruebas complementarias que pueden ser definitivas para esclarecer el diagnóstico. La figura 2 muestra un esquema que ilustra el orden en que deben ser solicitadas estas técnicas para realizar una aproximación juiciosa al problema. Con ello se evitan costes desorbitados o molestias injustificadas a los pacientes. Algunas técnicas, como la colangiografía endoscópica permiten hacer un abordaje diagnóstico y terapéutico en determinadas circunstancias.

¿Qué medidas terapéuticas pueden ayudar a mejorar o corregir los síntomas?

El tratamiento de un paciente con ictericia debe dirigirse tanto a la corrección de la causa como al alivio de los síntomas asociados. La ictericia fisiológica del recién nacido no requiere ningún tratamiento. Sin embargo, los neonatos con ictericia patológica pueden beneficiarse de distintas modalidades terapéuticas, incluida la fototerapia (exposición a la luz), la plasmaféresis (un procedimiento que permite depurar de la sangre sustancias que resultan tóxicas para el organismo) e, incluso, el trasplante en los casos más graves de Criggler-Najjar o de colestasis neonatal (véase capítulo 16). Las ictericias metabólicas diagnosticadas en la edad adulta (Gilbert, Dubin-Johnson) no requieren medidas especiales.

El manejo de un paciente con colestasis depende primordialmente de su forma de presentación y de la enfermedad que la origina. Con excepción de las hepatitis agudas de evolución fulminante (1 de cada 2.000 casos), la mayoría de los estados inflamatorios agudos del hígado se resuelven de forma espontánea, con independencia de su etiología (vímica, tóxica o alcohólica). Distinta es la situación de aquellos pacientes que presentan una enfermedad de curso crónico, como ocurre en la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante. En estas enfermedades, el prurito puede llegar a alterar seriamente la calidad de vida. Existen diversos tratamientos para el control de este problema, algunos de ellos no exentos de efectos adversos. La resinolectestiramina (dosis de 4-16 g/día) ha demostrado ser de utilidad en algunos casos. Algunos pacientes aducen que no es una medicación de sabor agradable y que provoca estreñimiento. Por otro lado, la mayoría de estos enfermos reciben, hoy en día, ácido ursodesoxicólico (AUDC), un fármaco de eficacia bien contrastada en numerosos estudios. Debe advertirse a estos pacientes que si toman colestiramina, ésta debe ingerirse al menos con 4 horas de diferencia, respecto a la toma del AUDC o de otros fármacos como la digoxina o la tiroxina (de uso común), dado que puede interferir con su absorción. Otros fármacos como la rifampicina o la naltrexona han demostrado ser de utilidad en algunos casos de prurito refractario.

Algunos casos de prurito «intratable» requerirán finalmente un trasplante hepático. Un aspecto de singular importancia es el tratamiento y prevención de las manifestaciones dependientes de la malabsorción de calcio y vitaminas que aparecen en los casos de colestasis crónica, especialmente la osteoporosis. Finalmente, cuando la ictericia es el resultado de un obstáculo en las vías biliares extrahepáticas, se hace necesaria una descompresión del árbol biliar. Hoy en día, los cálculos coledocales pueden ser extraídos por técnicas endoscópicas, sin necesidad de cirugía. Los pacientes con tumores que infiltran la vía biliar pueden ser aliviados mediante la colocación de una endoprótesis por vía endoscópica o de un drenaje guiado por radiología.

¿Cuál es el pronóstico de un enfermo con ictericia?

El pronóstico de un paciente con ictericia difiere notablemente según la causa que la produce. Las ictericias «metabólicas» no revisten gravedad, pero a menudo se requiere tranquilizar al enfermo con una explicación fácilmente comprensible. Las colestasis que debutan de forma aguda suelen resolverse, bien de forma espontánea (p. ej.: hepatitis aguda) o tras la aplicación de medidas terapéuticas específicas (extracción de un cálculo coledocal). Una excepción son los tumores que afectan la luz de la vía biliar, cuya evolución viene marcada por el estadio de la enfermedad en el momento de su diagnóstico. El pronóstico de una colestasis crónica viene determinado por la historia natural de la enfermedad de base. El trasplante hepático constituye hoy en día una buena alternativa para resolver las complicaciones que estos pacientes desarrollan a largo plazo.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La ictericia es un signo que acompaña a numerosas enfermedades que afectan al hígado y siempre debe ser objeto de consulta médica.
- ▶ Cuando existen dudas acerca de si la pigmentación observada corresponde a una ictericia, es conveniente realizar un análisis de sangre y medir la bilirrubinemia.
- ▶ La ictericia no siempre traduce la existencia de una enfermedad hepática. Otras afecciones como la anemia hemolítica pueden elevar los niveles de bilirrubina.
- ▶ Cuando acuda al médico con ictericia es esencial que aporte información relativa al momento en que apareció por primera vez, qué síntomas le precedieron y qué síntomas han aparecido después.
- ▶ En este sentido, es primordial proporcionar al médico una historia detallada de cualquier enfermedad previa, que incluya intervenciones quirúrgicas, datos relativos a la exposición a productos tóxicos, drogas o estupefacientes, así como el consumo de alcohol, fármacos o productos de herbolario.
- ▶ La gravedad de una enfermedad que cursa con ictericia no viene determinada por la intensidad de la misma, sino por la naturaleza de la enfermedad que la origina. Algunas enfermedades graves del hígado cursan sin ictericia y viceversa.
- ▶ La aparición de prurito, sin otra causa que lo justifique, obliga a considerar la posibilidad de una enfermedad del hígado, aunque la ictericia no esté presente.
- ▶ Cuando la ictericia se acompaña de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre o escalofríos, es muy probable que exista un cálculo coledocal.
- ▶ Si el diagnóstico se confirma, es posible que el médico le ofrezca la posibilidad de una técnica endoscópica para proceder a la extracción del cálculo. Los beneficios de esta exploración CPRE (colangiografía retrograda endoscópica) son netamente superiores a los riesgos que comporta.
- ▶ Si la ictericia es debida a un síndrome colestásico crónico, probablemente se beneficiará de un aporte complementario de calcio y vitaminas A, D, K y E.

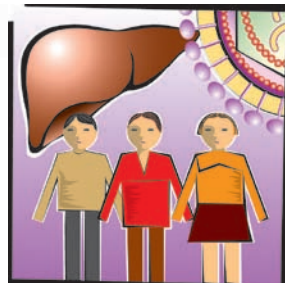
Páginas web recomendadas

Concepto de ictericia

- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003243.htm
- ▶ es.wikipedia.org/wiki/Ictericia
- ▶ www.ut.edu.co/fcs/1002/cursos/so1/trabajos_estudiantes/ictericia/ictericia.htm
- ▶ www.aeped.es/infamilia/temas/ictericia.htm
- ▶ www.hepatitis.cl/ictericia.htm
- ▶ www.tuotromedico.com/temas/ictericia.htm
- ▶ www.cun.es/areadesalud/enfermedades/sindromes-y-sintomas/ictericia/

Síndrome de Gilbert

- ▶ www.ondasalud.com/edicion/noticia/0,2458,5181,00.html
- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000301.htm
- ▶ es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Gilbert
- ▶ es.medic8.com/articles/gilbertsyn.html



Hepatitis víricas (hepatitis A, B, C, E y coinfecciones)

Ricard Solà¹ y Moisés Diago²

¹Sección de Hepatología, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

²Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario, Valencia

Tipos de hepatitis

Los virus de la hepatitis se han designado con las letras del abecedario, y actualmente conocemos los virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE). Estos virus tienen en común su tendencia a dañar el hígado, pero presentan entre sí marcadas diferencias. En primer lugar, no confieren inmunidad, por lo que una persona puede padecer sucesivamente las diferentes hepatitis víricas. Por otra parte, se diferencian por el mecanismo de transmisión: oral en el caso del VHA y VHE, a través de la sangre en el VHC y por la sangre y fluidos corporales en el VHB. Finalmente, se diferencian también en su evolución, ya que mientras algunos virus solo pueden producir hepatitis agudas (VHA y VHE), en otros existe la posibilidad de evolucionar a la cronicidad (VHB, VHC y VHD), que a la larga en algunos casos puede dar lugar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).

Importancia de las hepatitis víricas en España

Hepatitis A

Hasta hace poco tiempo la hepatitis A tenía una alta prevalencia en España, de modo que la mayoría de las personas habían tenido contacto con el virus durante su infancia o juventud. En las últimas décadas, el desarrollo del país ha determinado importantes mejoras en la sanidad pública, especialmente en lo que se refiere al tratamiento de aguas y alimentos, que han comportado una drástica disminución de los contagios por este virus. Por ello, en la actualidad la mayoría de jóvenes son susceptibles de padecer la hepatitis A, especialmente si viajan a zonas endémicas.

Hepatitis B

Es la hepatitis que afecta a más personas en el mundo (unos 400 millones, la mayoría en Asia). En España la prevalencia es del 0,7%, con tendencia a disminuir gracias a la vacunación universal que se efectúa en nuestro país (en España están vacunados todos los menores de 27 años, por lo que el número de nuevos casos de hepatitis B en personas jóvenes es casi nulo). La mayoría de casos en adultos en nuestro medio han adquirido la infección por transmisión sexual. Sin embargo, en los últimos años se observa un incremento de los casos en población inmigrante procedente de países con elevada prevalencia.

Hepatitis C

Es la principal causa de enfermedad hepática crónica, con una prevalencia de alrededor del 2-2,6%, por lo que se estima que en España existen unas 800.000 personas infectadas por este virus. De ellos, se calcula que solo están diagnosticados una cuarta parte dado que, como se comentará más adelante, la enfermedad cursa sin síntomas en la mayoría de los casos. Gracias al cribado sistemático de las donaciones de sangre el número de nuevos casos ha disminuido drásticamente, de manera que la mayoría de las infecciones actuales se debe al consumo de drogas inyectadas y a algún caso de transmisión hospitalaria.

¿Cómo se adquiere la infección?

Hepatitis A

El VHA se transmite por contacto de persona a persona o por la contaminación de aguas o alimentos por materias fecales que contienen el virus. Este tipo de transmisión se llama fecal-oral. Por esta razón, el virus se propaga más fácilmente en áreas donde existen malas condiciones sanitarias o poca higiene personal. Los alimentos que pueden contaminarse con mayor facilidad son los vegetales crudos no lavados y los mariscos. Gran parte de las infecciones resultan del contacto con un miembro del hogar o con una pareja sexual que tiene hepatitis A. El contacto casual entre personas en un ambiente laboral normal no comporta un riesgo de transmisión del virus. Sin embargo, los contactos en comunidades cerradas, como colegios, guarderías, cuarteles u otros, comportan una mayor posibilidad de infección.

Hepatitis B

Las formas principales de propagación del virus de la hepatitis B abarcan el contacto íntimo con personas infectadas o la exposición a los fluidos corporales de estos individuos. El VHB se encuentra en todos los fluidos corporales de la persona infectada, lo que incluye sangre, semen, saliva y orina. La realización de *piercings* en la piel con instrumentos contaminados, compartir jeringuillas, relaciones sexuales sin protección con personas con hepatitis B son, entre otras, posibles vías de infección. La hepatitis B no se contagia a través de alimentos, agua o al compartir utensilios para comer. Sí, en cambio, puede transmitirse al compartir utensilios de higiene, como maquinillas de afeitarse o depilar, cepillos de dientes o todos los que pueden provocar mínimas erosiones en la piel. Otra de las vías importantes de transmisión del virus B es la llamada vertical, en la que el recién nacido de una madre infectada se contamina en el momento del parto.

Hepatitis D

Es producida por un virus defectuoso que necesita el VHB para existir, lo que quiere decir que el VHD no puede iniciar una infección por sí mismo. Normalmente, estos virus producen juntos una enfermedad más grave que la causada solo por el VHB. El VHD se propaga de la misma forma que el virus de la hepatitis B.

Hepatitis C

La infección por el VHC se transmite fundamentalmente mediante el contacto con la sangre de una persona infectada. Por ello, son formas de adquisición la administración de inyecciones con

material no desechable, haber compartido jeringuillas, haber recibido sangre antes de 1990, haber sido sometido a hemodiálisis y la transmisión de una madre infectada a su hijo recién nacido.

Deben hacerse la prueba de la hepatitis C (determinación del anticuerpo contra el VHC) las personas que recibieron transfusión de sangre o derivados antes de 1990, los drogadictos que compartieron jeringuillas, los pacientes sometidos a hemodiálisis, las personas expuestas al contacto con sangre y los hijos de madres con VHC, pero también las personas que presenten un aumento de transaminasas de causa no justificada.

Debido a la existencia de una respuesta inmunológica inadecuada, una infección anterior no protege contra una nueva infección con el mismo genotipo del virus ni con uno diferente. Desafortunadamente, no existe una vacuna para evitar una infección por el VHC ni se dispone de una profilaxis efectiva (como la inmunoglobulina) para evitar la infección después de la exposición al virus.

¿Puedo donar sangre?

Si tuvo algún tipo de hepatitis vírica después de los 11 años de edad, no puede donar sangre. Además, si los resultados de las pruebas alguna vez han sido positivos para la hepatitis B o para la hepatitis C, a cualquier edad, no reúne los requisitos para donar sangre, aunque nunca estuviera enfermo o sufriera ictericia a causa de la infección.

¿Cómo afecta mi enfermedad a las relaciones sexuales?

El VHB se transmite por vía sexual (de hecho, es la forma más frecuente en nuestro medio de adquirir la infección); por ello, las personas infectadas por el VHB deben adoptar precauciones en sus relaciones sexuales utilizando preservativo, a menos que su pareja haya sido vacunada correctamente.

Por el contrario, la transmisión por vía sexual es muy infrecuente en el caso del VHC, si bien el riesgo puede aumentar en casos de promiscuidad sexual, si se tienen relaciones sexuales en el curso de la menstruación o si se padece otra enfermedad de transmisión sexual que produzca ulceraciones. Por ello, no se recomienda el cambio de hábitos sexuales en las parejas estables en las que uno de ellos es portador del VHC. Si se desea eliminar por completo las posibilidades de transmitir el VHC a su pareja sexual, pueden usarse medidas de precaución. No hay evidencia de que el VHC se haya transmitido por sexo oral.

¿Puedo transmitir la infección a mis hijos?

La hepatitis B puede transmitirse también a los bebés nacidos de mujeres portadoras del virus. Estos bebés tienen entre un 80 y un 90% de probabilidades de desarrollar la hepatitis y de convertirse en portadores crónicos del VHB. Afortunadamente, en la actualidad, dicho riesgo prácticamente no existe, ya que en toda embarazada se evalúa si es portadora de dicho virus, en cuyo caso se administra la inmunoglobulina específica y la vacuna contra el VHB al recién nacido, con lo que se evita que se infecte por el virus.

El VHC puede transmitirse de la madre al hijo durante el parto en solo un 2-5% de los casos, cifra que aumenta al 20-30% si la madre también está infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La mayoría de los bebés infectados con el VHC en el momento de nacer no tienen síntomas y viven normalmente durante su niñez. No hay evidencia de que la

lactancia materna suponga un riesgo de transmisión del VHC, por lo que no está desaconsejada. Para saber si los bebés nacidos de madres infectadas con la hepatitis C se infectaron al nacer no se debe hacer la prueba anti-VHC a los niños antes de los 18 meses de edad, dado que existe la posibilidad de que el anticuerpo anti-VHC de la madre siga en su sistema hasta esta edad.

Hepatitis aguda

La hepatitis aguda (HA) es una inflamación del hígado que puede producirse por diferentes causas. La más común es la debida a los llamados virus de la hepatitis y es a la que nos referiremos en este capítulo.

Clínica

Cuando una persona se infecta por uno de estos virus aparece una HA. La HA puede ser completamente asintomática, caso en que el paciente no percibe ningún cambio físico y la infección no puede ser reconocida ni por él ni por su médico. En otras ocasiones, la HA se manifiesta por cansancio, fiebre, dolores musculares y coloración amarilla de la piel y las mucosas, lo que se conoce como ictericia. Por ello, en estos casos de HA típica o sintomática la enfermedad es reconocida por el paciente y puede ser diagnosticada por su médico.

La HA vírica sintomática tiene tres períodos consecutivos, con manifestaciones clínicas diferentes en cada uno de ellos. En el primer período, llamado prodrómico, el paciente tiene síntomas parecidos a los de un cuadro gripal. Durante esta fase puede notarse cansancio, dolor articular y muscular, fiebre, inapetencia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por ello, es muy difícil, por no decir imposible, realizar el diagnóstico en esta fase. Tras un período variable de tiempo que oscila entre 3 y 15 días, aparece la ictericia que, en general, coincide con una mejora de los síntomas anteriormente descritos. El paciente o sus familiares perciben inicialmente el color amarillo en los ojos al mismo tiempo que la orina toma un color pardo oscuro. Con posterioridad el tinte amarillento va afectando progresivamente a la piel de todo el cuerpo, momento en que se inicia el llamado período icterico de la HA. Finalmente, en 2-6 semanas, desaparece progresivamente la ictericia y se inicia el llamado período de recuperación. Durante este tiempo puede persistir debilidad, que mejora paulatinamente; la recuperación completa se alcanza entre 2 y 12 semanas.

Durante la HA, una parte de las células hepáticas inflamadas sufren un proceso de necrosis o muerte celular, aunque en la mayoría de los casos permanecen sanas un número suficiente de células, lo que garantiza que el hígado siga realizando su función con relativa normalidad. Sin embargo, en algunos casos, por fortuna muy poco frecuentes, la inflamación del hígado comporta la muerte o necrosis de la mayoría de las células hepáticas, por lo que el hígado deja prácticamente de funcionar en pocas horas o días. Esta situación, conocida con el nombre de HA fulminante, puede producir la muerte del enfermo a menos que se realice con urgencia un trasplante de hígado.

Diagnóstico

Como ya señalamos con anterioridad, el diagnóstico de la HA vírica solo puede realizarse en los pacientes que desarrollan síntomas de la enfermedad. Ante la aparición de ictericia debe consultarse inmediatamente al médico aunque este haya visitado al paciente en los días anteriores durante el período prodrómico de la enfermedad. Ante la sospecha de la infección el médico

solicitará la práctica de unos análisis (pruebas hepáticas), además de otros datos generales, como la determinación de los valores de las células de la sangre (hemograma) y otras determinaciones analíticas comunes. Entre las pruebas hepáticas, la determinación de las transaminasas permite confirmar el diagnóstico de HA. Los niveles de transaminasas en la sangre aumentan de 2 a 8 semanas después de la exposición al virus y habitualmente alcanzan niveles muy elevados, entre 40 y 4.000 UI/ml. Este período coincide prácticamente con la aparición de síntomas e ictericia en los pacientes en que la HA es sintomática. Con posterioridad, los niveles de transaminasas descienden hasta normalizarse en un período variable de tiempo que oscila entre 1 y 5 meses. Hay que señalar, no obstante, que los niveles de transaminasas no se correlacionan con la gravedad de la hepatitis, de forma que unos niveles muy elevados de estas enzimas aparecen igual en las formas leves y graves de la enfermedad. Los pacientes con ictericia presentan niveles elevados de bilirrubina en la sangre que oscilan entre 5 y 20 mg/dl. De hecho, es la propia bilirrubina, un pigmento o sustancia con color propio, la que determina la aparición de la ictericia al acumularse en la piel y las mucosas. En determinados casos, el aumento de la bilirrubina se acompaña de otras alteraciones, como el aumento de las fosfatasa alcalinas, lo que sugiere una dificultad para la salida de la bilis formada en las células del hígado (colestasis). En estos casos es necesario practicar una ecografía para descartar la existencia de una obstrucción de la salida de la bilis por fuera del hígado, que podría producir un cuadro clínico similar al de una HA. La prueba que nos permite valorar si la HA es leve o se trata de un caso grave con posibilidades de evolucionar a una hepatitis fulminante es la determinación del tiempo de protrombina. La protrombina es un factor de la coagulación que se sintetiza en el hígado y cuyo nivel desciende de forma muy rápida en los casos en que se produce un fallo importante de la función hepática. Cuando los valores del tiempo de protrombina descienden por debajo del 60%, el paciente debe ser ingresado de forma urgente en un hospital.

Tratamiento

La mayoría de los casos de HA no precisan tratamiento específico. Solo la HA producida por el VHC debe ser tratada con interferón (IFN) en medio hospitalario. Debe evitarse la administración de fármacos, especialmente de los llamados protectores hepáticos, que además de resultar inútiles pueden en algunos casos ser perjudiciales. No es preciso que el paciente se mantenga encamado ni en reposo absoluto, aunque en determinadas fases de la enfermedad el paciente se encuentra mejor en reposo relativo con una restricción moderada del ejercicio físico. Tampoco es preciso realizar una dieta severa con restricción de huevos ni grasas. Es recomendable una dieta equilibrada con alto contenido calórico (unas 3.000 calorías), más o menos abundante en función de la sensación de apetito del paciente. Debe evitarse por completo la ingestión de bebidas alcohólicas no solo durante la fase clínica, sino hasta 6 meses después de la infección.

Con el fin de evitar el contagio de las personas que cuidan o conviven con el paciente, deben asegurarse unas mínimas medidas de higiene sin que ello signifique el aislamiento completo. Es importante saber que la máxima contagiosidad se produce, en la mayoría de los casos, en la fase prodrómica y al principio de la ictericia. En estas fases la fuente del contagio no se limita a la sangre sino que otros fluidos como la saliva, la orina o el semen pueden ser también infectantes. Por ello es recomendable la limpieza de la ropa y de los utensilios de comida de forma independiente a la del resto de las personas. Tras los contactos con el enfermo es aconsejable una correcta higiene de manos.

Hepatitis crónica

Al igual que ocurre con otras infecciones, los enfermos con HA producen anticuerpos dirigidos contra el virus de forma que, en un período variable de tiempo, disminuye la inflamación y los virus son eliminados. Ello ocurre en la mayoría de las HA víricas que tienden a evolucionar hacia la curación espontánea. Sin embargo, en determinados casos, los virus de la hepatitis escapan a la acción de los sistemas defensivos inmunitarios. En estos casos, la inflamación persiste en el tiempo y aparece la llamada hepatitis crónica (HC). Eso solamente puede ocurrir con las hepatitis causadas por los virus B, C y D, mientras que las hepatitis causadas por los virus A y E no producen nunca HC. A partir de una HA se considera que se ha producido la cronificación cuando las alteraciones analíticas persisten seis meses después del diagnóstico. La HC es una enfermedad que presenta diferentes fases en su evolución. Inicialmente, solo existe una inflamación leve del tejido hepático, fase que puede persistir durante mucho tiempo. Con posterioridad, el tejido inflamado intenta repararse mediante su sustitución por tejido fibroso (fibrosis) de igual forma que ocurre con una cicatriz en la piel. En las fases más avanzadas la fibrosis en el hígado aumenta y su funcionamiento va deteriorándose hasta la instauración de una cirrosis.

Clínica

La mayoría de los pacientes con HC presentan pocos síntomas o se hallan totalmente asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son la fatiga, en general intermitente, el dolor o molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen, la inapetencia y las náuseas. Sin embargo, en muchos casos, estos síntomas aparecen tras el diagnóstico en el momento en que el paciente toma consciencia de que padece la enfermedad.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos el diagnóstico de HC se realiza al objetivar una elevación de las transaminasas o la positividad de los anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) en un análisis de rutina. La elevación de las transaminasas en la HC es mucho menor que la descrita en la HA; se sitúa en la mayoría de los casos en valores que oscilan entre 40 y 250 UI/ml. Generalmente los niveles de transaminasas en la sangre persisten, elevados de forma continua o intermite durante años sin que exista una clara relación entre dicho nivel y el grado de lesión que aparece en el hígado. En un subgrupo de pacientes, los niveles de transaminasas en la sangre se mantienen repetidamente normales a pesar de la persistencia del virus. La mayoría de los enfermos con niveles normales de transaminasas presentan discretos grados de inflamación y su tasa de progresión a formas más avanzadas de la enfermedad es menor que la de los pacientes con transaminasas elevadas. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden desarrollar cirrosis. Al constatar la elevación de las transaminasas el médico solicitará una serie de determinaciones analíticas que le permitirán establecer el diagnóstico.

Para cada uno de los virus de la hepatitis disponemos de diferentes marcadores que permiten no tan solo conocer cuál es el virus responsable sino también otros parámetros necesarios para conocer la fase en que se halla la infección y establecer la necesidad de realizar un tratamiento. Entre ellos existen diferentes antígenos, anticuerpos, genotipos y mediciones de la cantidad de virus que circula por la sangre de los pacientes con HC (carga vírica). Además, debe realizarse

siempre una ecografía abdominal durante el estudio de una HC. Con ella, podemos valorar si existen alteraciones de la estructura del hígado o de otras vísceras que pueden aparecer en fases avanzadas de la HC y sugerir que existe una cirrosis.

En muchos casos, el médico solicitará la práctica de una biopsia hepática. Dicha exploración consiste en una punción con aguja que se realiza en el cuadrante superior derecho del abdomen con anestesia local. La biopsia se realiza en medio hospitalario con la ayuda de una ecografía para localizar la mejor zona de punción. Sin embargo, en general no es preciso el ingreso hospitalario, sino que puede realizarse en régimen de hospital de día con unas horas de observación tras su realización. La prueba es, en general, bien tolerada y segura; solo aparecen complicaciones en un porcentaje muy bajo de casos. Mediante la biopsia se confirma la existencia de la HC, se establece el grado de progresión de la enfermedad y se descartan otros procesos que pueden influir en la evolución. Es importante señalar que la biopsia no debe practicarse siempre a todos los pacientes con HC, sino solo en los casos en los que la información que aporta resulta imprescindible para establecer el diagnóstico, el pronóstico y la indicación de tratamiento. En la actualidad existen diferentes métodos alternativos a la biopsia hepática que resultan especialmente útiles en el control de la evolución o progresión de la enfermedad.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las HC víricas son eliminar el virus y evitar la progresión de la inflamación y la fibrosis del hígado. Con ello, se reduce el riesgo de desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, así como de aparición del CHC. Además, los pacientes en los que el tratamiento es eficaz mejoran su calidad de vida y eliminan el riesgo de transmisión del virus a otras personas.

Existen en la actualidad tratamientos eficaces, específicos para los virus B y C. El tratamiento de la HC por VHB puede realizarse con varios fármacos en función de la fase en que se encuentre la enfermedad. Entre ellos destacan el IFN pegilado que se administra semanalmente por vía subcutánea durante 48 semanas o bien fármacos como la lamivudina, el adefovir o el entecavir que se administran por vía oral durante largos períodos de tiempo. Por su parte, el tratamiento de la HC por VHC se realiza en la actualidad mediante IFN pegilado y ribavirina con unas dosis y una duración que dependen de varios factores, como el genotipo, la carga vírica y la rapidez de la respuesta. El tratamiento con IFN pegilado determina efectos secundarios que, en general, son más intensos al inicio del tratamiento. Con mayor frecuencia los pacientes presentan síntomas muy semejantes a los que aparecen en un cuadro gripal, como malestar, dolores musculares, cansancio y fiebre. Estos síntomas se controlan mediante la toma de paracetamol a las dosis habituales. Además, los pacientes tratados con IFN y ribavirina pueden presentar otros efectos secundarios como anemia, alteraciones del estado de ánimo, reacciones cutáneas y enfermedades endocrinas que son bien conocidos y controlados por los hepatólogos responsables del tratamiento. Además, los pacientes pueden presentar cambios en el humor y el estado de ánimo que deben ser conocidos por las personas que conviven con ellos. En cualquier caso, los especialistas y el equipo sanitario que los atiende cuidarán de que dichos cambios no influyan demasiado en la vida de los pacientes y puedan realizar el tratamiento durante el período descrito. Por su parte, los fármacos administrados por vía oral mencionados anteriormente para el tratamiento de la HC por VHB no producen efectos secundarios y son tolerados perfectamente por la práctica totalidad de los pacientes.

En la mayoría de los casos, durante el tratamiento de la HC, los pacientes pueden realizar una vida completamente normal tanto en lo que se refiere al ámbito laboral como al personal. Únicamente un pequeño porcentaje de los pacientes precisan baja laboral durante el tratamiento. Es recomendable una abundante ingestión de líquidos, una dieta equilibrada y un ejercicio físico moderado en función de los hábitos del paciente. La ingestión de drogas y alcohol durante el tratamiento disminuye la eficacia del tratamiento y empeora la enfermedad hepática que pretendemos curar. Diferentes estudios han confirmado que cuando el tratamiento antivírico se realiza de forma correcta, a la dosis prescrita y durante el tiempo previsto, su eficacia es incluso mucho mayor que la prevista inicialmente. Por el contrario, en los pacientes que no realizan un correcto cumplimiento y realizan el tratamiento de forma incompleta, olvidando temporalmente la administración de los fármacos, la eficacia disminuye y en la mayoría de los casos no se alcanzan nunca los objetivos planteados.

Posibles consecuencias de la hepatitis B y C

Como ya hemos comentado, la HC es una enfermedad evolutiva que puede determinar el desarrollo de cirrosis y CHC. Dichas enfermedades se describen con detalle en diferentes capítulos de este libro.

Es importante saber que el tiempo en que se produce la mencionada progresión es muy variable, de forma que en unos pacientes eso no ocurre durante toda su vida mientras que en otros se produce de forma más rápida, en 10-20 años. Como se comentará posteriormente existen diversos factores que pueden influir en la progresión de la HC a cirrosis. La hepatitis B aguda tanto sintomática como subclínica se resuelve completamente en el 95% de los casos. Por tanto, la tasa de cronificación se sitúa en el 5%. La tasa de evolución de HC a cirrosis es del 2 al 10% anual. En cambio, la hepatitis aguda C evoluciona a hepatitis crónica en el 50-85% de los casos, de los cuales el 1-20% desarrollan cirrosis a lo largo de su vida. Además, el riesgo anual de desarrollar un CHC es del 1-4%. Ante estos datos parece lógico aconsejar a los pacientes que saben que se hallan infectados por alguno de estos virus el seguimiento de un control estricto con un especialista en enfermedades hepáticas. El tratamiento de la HC puede evitar la progresión de la enfermedad y el control periódico de la enfermedad en cualquiera de sus fases puede minimizar las consecuencias finales de esta. El diagnóstico precoz de las complicaciones de la cirrosis y del CHC permite la instauración rápida de tratamientos encaminados a mejorar su evolución y aumentar la calidad y la cantidad de vida del paciente.

¿Qué factores inciden en la progresión de la enfermedad y cómo evitarlos?

Numerosos factores pueden influir en la evolución de la HC. Además de los factores que dependen del propio virus, comentaremos a continuación los factores que dependen del propio paciente. La edad del paciente en el momento de la infección se relaciona con la rapidez y gravedad de la evolución de la HC, siempre en el sentido de que a mayor edad se produce una progresión más rápida y agresiva que en sujetos jóvenes. Por otra parte, el sexo masculino también se relaciona con una mayor progresión de la enfermedad hepática en relación con el sexo femenino.

La coinfección por otros virus tiene también importantes consecuencias en la evolución de la HC. Los pacientes con HC que presentan una hepatitis por virus A presentan un mayor riesgo de hepatitis fulminante y de muerte, por lo que se recomienda la vacunación frente al VHA en pacientes con infección crónica por VHB o VHC. Por otra parte, la coinfección por VHB en un paciente con HC por VHC empeora el pronóstico de la enfermedad hepática y aumenta la probabilidad de aparición de un CHC.

El consumo de alcohol ejerce una influencia negativa en la historia natural de la HC. Tanto el grado de fibrosis en la biopsia hepática como la rapidez de la evolución a cirrosis son muy superiores (58% en 20 años) en pacientes con hepatitis C y un consumo superior a 40 g de alcohol/día en mujeres y de 60 g en hombres durante un período igual o superior a 5 años. Por ello, ha de evitarse el consumo de alcohol en los pacientes con HC. Recientemente, se ha sugerido que el tabaquismo, independientemente del consumo de alcohol, influye también negativamente en la evolución de la hepatitis C, y se asocia con una mayor actividad y gravedad de las lesiones hepáticas. Finalmente, la coexistencia de otras enfermedades, como la sobrecarga primaria o secundaria de hierro y la degeneración grasa del hígado, llamada esteatosis, puede condicionar una progresión más rápida de la enfermedad hepática.

¿Hay que vacunarse?

¿Existen otras medidas de prevención?

Se dispone de vacuna para los VHA y VHB, pero no para el VHC. Para evitar la transmisión de la hepatitis A debe lavarse las manos después de usar el baño o de cambiar un pañal, o antes de preparar comida o comer.

Hay dos productos que son utilizados para prevenir la hepatitis A: 1) la inmunoglobulina, que es una preparación de anticuerpos que puede administrarse antes de la exposición como forma de protección a corto plazo contra la hepatitis A y que también puede administrarse a personas que ya han sido expuestas al VHA, y 2) la vacuna de la hepatitis A, que se recomienda (antes de la exposición al virus de la hepatitis A) en personas que tienen más probabilidad de contraer la infección con el virus de la hepatitis A. La vacuna para la hepatitis A está indicada en varones homosexuales promiscuos, viajeros internacionales, drogodependientes, hemofílicos, familiares de pacientes con hepatitis A, personal de guarderías, trabajadores en contacto con aguas residuales y personal médico y paramédico. También puede efectuarse una vacunación universal, decisión que ya se ha adoptado en algunas comunidades de nuestro país.

También existe una vacuna para la hepatitis B que debe ser administrada a todos los recién nacidos y también a personas con alto riesgo de infección por el VHB. Es una vacuna incluida hace años en el calendario de vacunas obligatorias y cuya efectividad ha sido ampliamente confirmada.

En cambio, no se dispone de vacuna frente al VHC. El VHC puede sobrevivir en superficies a temperatura ambiente por lo menos 16 horas, pero no más de 4 días. Por ello, debe limpiarse cualquier salpicadura de sangre, incluso sangre seca, que puede ser infecciosa, usando una dilución con una parte de cloro casero por cada 100 partes de agua para desinfectar el área. Se aconseja el uso de guantes para limpiar las salpicaduras de sangre. Para evitar que una persona infectada por el VHC contagie a otras personas hay que: a) evitar donar sangre, órganos, otros tejidos o semen; b) no compartir artículos personales que puedan tener sangre, como cepillos de dientes, artículos dentales, equipo para cortar uñas o navajas de afeitarse; c) cubrir los cortes y cualquier otra lesión de la piel para evitar transmitir el VHC, no inyectarse drogas (si no puede

evitarse, no deben compartirse jeringas, agua ni otro equipo para preparar drogas); d) tener en cuenta los riesgos contra su salud si está pensando en hacerse un tatuaje o *piercing*.

Por otra parte, es importante señalar que el VHC no se transmite por estornudar, abrazar, toser, compartir alimentos o agua, compartir utensilios para comer o vasos, ni por contacto casual. También se debe apuntar que las personas no deben ser excluidas de su trabajo, escuela, juegos, guarderías ni otros lugares a causa de su estado de infección por el VHC.

Coinfección VIH-VHC y VIH-VHB

Los pacientes infectados por el VIH pueden hallarse también infectados por los virus de la hepatitis, situación que recibe el nombre de coinfección. La coinfección por el VIH y el VHC es, con mucho, la asociación más frecuente; aparece en el 30% de los pacientes portadores del VIH y alcanza el 80% en el subgrupo de pacientes que adquirieron la infección a través del uso de drogas por vía intravenosa. Mientras el curso de la enfermedad por el VIH parece no afectarse o afectarse poco por la coinfección por VHC, la hepatitis C es más grave y progresiva en los pacientes con infección por VIH, lo que parece estar en relación con la intensidad del trastorno inmunitario del paciente, es decir, con su grado de incapacidad de defenderse de las infecciones. Sin embargo, la coexistencia de otros factores capaces de provocar enfermedad del hígado, como el consumo de alcohol y drogas, la toxicidad farmacológica de los fármacos antirretrovirales y el propio VIH o eventos relacionados con este, juegan también un importante papel. Los pacientes en esta situación deben ser valorados por especialistas con el fin de evaluar la necesidad de realizar tratamiento antivírico de la hepatitis. El tratamiento habitual con IFN pegilado y ribavirina puede realizarse en estos pacientes sin que ello influya en la eficacia del tratamiento antirretroviral.

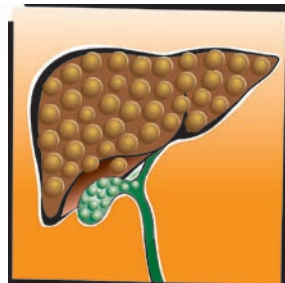
La coinfección por VHB es relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH, ya que también ambos virus comparten algunas de las vías de transmisión, como la parenteral y, en este caso, la sexual. De igual forma que en el caso de la hepatitis C, la hepatitis B evoluciona de forma más agresiva en estos pacientes, lo que justifica aún más su control y posible tratamiento. Debe tenerse en cuenta que parte de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la hepatitis B son también activos frente al VIH, hecho que como es lógico se produce también en sentido contrario. Por ello, existen pautas de tratamiento recomendadas en los portadores de ambos virus, las cuales consiguen su efecto sin generar el desarrollo de resistencias.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ El contagio y la transmisión de las hepatitis víricas puede evitarse con medidas higiénicas y hábitos de vida saludables.
- ▶ La persona que tiene o ha tenido una hepatitis no puede ser donante de sangre.
- ▶ El contagio de las hepatitis por vía sexual puede evitarse utilizando los métodos habituales de protección. Sin embargo, no es preciso que los utilicen los portadores del VHC con pareja estable.
- ▶ En la actualidad es recomendable la vacunación universal frente a los virus A y B de la hepatitis.
- ▶ El diagnóstico de las hepatitis víricas es sobre todo analítico, ya que en muchos casos cursan sin síntomas.
- ▶ En la mayoría de los casos, la hepatitis aguda no requiere reposo absoluto, dieta estricta sin grasas ni huevos, ni ingreso hospitalario.
- ▶ La ingestión de bebidas alcohólicas debe evitarse completamente en los enfermos de hepatitis tanto aguda como crónica.
- ▶ Si sabe que tiene una hepatitis crónica o sospecha que pueda tenerla es recomendable que consulte a un hepatólogo. De igual forma, si tiene unas transaminasas elevadas es recomendable la consulta al médico con el fin de saber su causa.
- ▶ En la actualidad, existen tratamientos para las hepatitis víricas muy eficaces. En el caso el VHC el tratamiento consigue la eliminación definitiva del virus y la curación de la enfermedad en más del 60% de los casos.
- ▶ El control y tratamiento de las hepatitis crónicas evita su evolución a enfermedades mucho más graves, como la cirrosis o el cáncer de hígado.

Páginas web recomendadas

- ▶ Asociación Española para el Estudio del Hígado
www.aeeh.org/
- ▶ Asociación Española de Enfermos de Hepatitis C
www.aehc
- ▶ University of Virginia Health System
www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_infectious_sp/hepa.cfm
- ▶ Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC)
www.cdc.gov/spanish/enfermedades/hepatitis/HepatitisC.htm



Enfermedades autoinmunitarias

(hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)

Ricardo Moreno Otero¹ y José Manuel Pérez Moreno²

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid

²Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz

Enfermedades hepáticas autoinmunitarias

Se engloban bajo este término una serie de enfermedades de origen desconocido en las que el daño hepático está mediado por un proceso relacionado con el propio sistema inmunológico del paciente. Según la localización de la lesión principal, se diferencian distintos procesos: hepatitis autoinmunitaria (HAI) cuando la lesión radica en el parénquima hepático y cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP), cuando incide en los conductos biliares (Tabla 1).

Hepatitis autoinmunitaria

¿Qué es y cómo se produce?

Es una enfermedad hepática inflamatoria crónica y progresiva, potencialmente grave y de causa desconocida. En su mecanismo de producción se implican una serie de alteraciones de la regulación del sistema inmunológico del propio paciente, con pérdida de la tolerancia hepática hacia lo propio. Este complejo mecanismo se origina sobre una base genética susceptible, en la que inciden como agentes desencadenantes una serie de factores externos no plenamente identificados, que interactúan con una defectuosa regulación de la respuesta inmunitaria. Entre los agentes implicados con mayor probabilidad, se citan infecciones provocadas por virus, medicamentos y toxinas medioambientales, aunque no están establecidos de forma concluyente los mecanismos de producción.

Aspectos epidemiológicos. Tipos de HAI

La HAI es una enfermedad poco frecuente, más común en mujeres y en diversos grupos étnicos, de forma que se describe con más frecuencia en la raza blanca y en la población europea. Aunque no existen muchos estudios epidemiológicos, en Europa se acepta una incidencia anual próxima a 2 casos por 100.000 habitantes.

Hace unos años se propuso una clasificación de la HAI de acuerdo con la presencia en el suero de los pacientes de determinados marcadores inmunológicos, pero no fue validada al carecer de un comportamiento particular o una estrategia terapéutica específica. No obstante, en la práctica clínica y con un valor esencialmente descriptivo se reconocen fundamentalmente dos subtipos (Tabla 2). Además están las denominadas formas variantes, en las que se incluyen

Tabla 1. Hepatopatías autoinmunitarias

Lesión hepatocelular (citólisis)	Hepatitis autoinmunitaria
Lesión del epitelio biliar (colestasis)	Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria
Formas variantes (daño mixto)	Síndromes de solapamiento

Tabla 2. Tipos y características de la hepatitis autoinmunitaria

Características	HAI-tipo 1	HAI-tipo 2
Autoanticuerpos	ANA y/o AML	Anti-LKM-1
Edad	Bimodal: 10-20 y 45-70 años	Niños y jóvenes
Género	Mujer (75%)	Mujer (95%)
Gravedad clínica	Muy variable	Inicio grave
Fracaso terapéutico	Infrecuente	Frecuente
Recidiva postratamiento	Variable	Común

AML: anticuerpos antimúsculo liso; Anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón del tipo 1; ANA: anticuerpos antinucleares. *Modificado de Krawitt EL. N Engl J Med, 2006.*

aquellos procesos con manifestaciones autoinmunitarias que no cumplen los criterios diagnósticos de una HAI. Suelen presentar rasgos de HAI mezclados con los de otra enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis crónica por virus C, y se conocen globalmente como síndromes de solapamiento.

¿Cómo se diagnostica la HAI?

El diagnóstico de HAI exige la exclusión de otras posibles causas de lesión hepática, principalmente hepatitis crónicas víricas, hepatopatías metabólicas, por depósito (hemocromatosis y enfermedad de Wilson) o por tóxicos (fármacos o alcohol). Es importante conocer los antecedentes personales o familiares de enfermedades inmunológicas, así como el consumo de alcohol o de medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

La presentación clínica es heterogénea y variable, desde formas asintomáticas (reconocidas tras el hallazgo casual de alguna alteración analítica) hasta episodios de hepatitis aguda grave. Pero lo frecuente es un comienzo lento e insidioso, con presencia de cansancio (astenia), pérdida de apetito, molestias abdominales, picor (prurito) e incluso signos de hepatopatía crónica, y no son raras las alteraciones menstruales o la presencia de acné. Es frecuente la asociación con otros procesos extrahepáticos de naturaleza autoinmunitaria, tales como enfermedad tiroidea, artritis, diabetes mellitus, vitíligo, síndrome de Sjögren, entre otras. De los datos de laboratorio, destaca el aumento variable de las transaminasas que de forma casi constante se asocia a la presencia de una elevación de las gammaglobulinas con incremento de la inmunoglobulina G (IgG); es menos frecuente la presencia de parámetros analíticos de estasis biliar. Es característica la existencia de diferentes autoanticuerpos en el suero de los pacientes como expresión de la respuesta inmunitaria, que son de utilidad en el diagnóstico y tipificación de las hepatopatías

autoinmunitarias sin que esté demostrada su participación en el mecanismo del daño hepático. Los de uso más habitual son los anticuerpos antinucleares (ANA), los antimúsculo liso (AML), los antimicrosomales de hígado y riñón del tipo 1 (anti-LKM-1), así como los anticuerpos antimitocondriales (AMA) característicos de la CBP.

Existe indicación de practicar una biopsia hepática para la valoración histológica de la enfermedad, cuyo espectro lesional es amplio y con algunos rasgos característicos.

Desde 1993 y a partir de las recomendaciones de un grupo de expertos en HAI, se propuso un sistema de puntuación para establecer un diagnóstico de probabilidad o definitivo. Este sistema recoge un elevado número de variables clínicas, analíticas, serológicas, histológicas e incluso de respuesta terapéutica, aunque su complejidad puede implicar poca aplicabilidad práctica.

Pronóstico. Estrategias terapéuticas

El tratamiento mejora el pronóstico a corto y largo plazo, logrando la remisión de la enfermedad entre el 65-80% de los casos. De este modo, la supervivencia global a los 10 y 20 años es del 90 y del 80% respectivamente, aunque es mejorable, ya que el 40% de los pacientes desarrollan una cirrosis.

Las guías terapéuticas resaltan la flexibilidad en su aplicación y la necesidad de una estrategia individualizada en función de la heterogeneidad del proceso. En pacientes asintomáticos sin criterios de gravedad se aconseja el seguimiento clínico monitorizando la progresión de la enfermedad. Si hay criterios de HAI grave la indicación terapéutica debe ser precoz. El objetivo es frenar o anular la agresión autoinmunitaria al hígado mediante un tratamiento inmunosupresor que modifique la historia natural de la enfermedad, mejorando los síntomas y los parámetros bioquímicos, previniendo la progresión a cirrosis y disminuyendo la mortalidad.

El tratamiento consta de dos etapas: inicial o de inducción y mantenimiento o de remisión. La fase de inducción puede realizarse con prednisona sola o asociada con azatioprina, combinación considerada de elección por la menor frecuencia de efectos secundarios. La remisión completa se consigue entre 1 y 3 meses del inicio en el 60-80% de los pacientes. Con el objetivo de prevenir las recidivas se indica la pauta de mantenimiento, con reducción progresiva de la medicación hasta alcanzar la dosis mínima eficaz de prednisona sola o asociada a azatioprina. Para obviar los efectos secundarios de los corticoides a largo plazo se indica el mantenimiento solo con azatioprina, que ha demostrado su eficacia y tolerabilidad, a dosis bajas.

Tras la remisión completa, que incluye normalidad clínica y bioquímica así como ausencia de actividad inflamatoria en la biopsia hepática, y tras mantener dicha remisión durante un periodo mínimo de 2-4 años, se puede valorar la suspensión del tratamiento; no obstante, es importante informar al paciente de la posibilidad de recidiva. Esta oscila entre el 20-100% de los casos antes de 2 años, y es más frecuente en niños y adolescentes, así como en cirróticos. El tratamiento de la recidiva exige reintroducir la pauta de inducción con ulterior mantenimiento a más largo plazo, incluso de por vida.

El tratamiento a largo plazo puede ocasionar efectos adversos que obligan a su reducción o retirada. Los corticoides provocan alteraciones estéticas (obesidad, giba dorsal, hirsutismo...) y otras más graves, como osteoporosis, diabetes, cataratas, hipertensión, etc. La azatioprina puede provocar pancreatitis aguda, hepatitis colestásica y, por su efecto inmunosupresor, una mayor propensión a infecciones, depresión medular y un potencial efecto carcinógeno, si bien a las dosis empleadas su incidencia es muy baja.

Tabla 3. Estadios histológicos de la colangitis crónica destructiva no supurativa (CCDNS)

Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Lesión ductal florida (Inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos)	Inflamación en los espacio porta además de proliferación de los conductos biliares	Fibrosis periportal con formación de septos fibrosos y puentes porto-portales o porto-centrales	Cirrosis, correspondiendo a la fase más avanzada de la enfermedad y la única que debería recibir el propio nombre de cirrosis biliar primaria

En caso de fracaso terapéutico e intolerancia o toxicidad a los fármacos, existen otras alternativas de tratamiento. Hasta ahora, los fármacos más utilizados y con aceptable eficacia son inmunosupresores, ciclosporina, tacrolimus y mofetil micofenolato, pero son precisos nuevos y amplios estudios prospectivos que permitan aumentar el arsenal terapéutico de inicio.

La HAI es una indicación infrecuente de trasplante hepático, en caso de insuficiencia hepática aguda grave tras una hepatitis fulminante o por insuficiencia hepática crónica grave secundaria a una cirrosis descompensada. Es una buena opción terapéutica, con una supervivencia del 90% a los 5 años y del 75% a los 10 años, aunque es posible la recurrencia tras el trasplante.

Cirrosis biliar primaria

Definición y mecanismos de la lesión

La CBP es una enfermedad crónica del hígado de causa desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, lo cual da lugar a un cuadro de colestasis crónica. La CBP se describió por primera vez a mediados del siglo pasado en pacientes de sexo femenino y con un estadio de lesión muy avanzado, por lo que recibió el nombre de cirrosis. Esta denominación ha creado mucho desasosiego en los enfermos, ya que todos pensaban que padecían una enfermedad terminal pero, afortunadamente, no siempre es así. Es decir, con los avances médicos se ha llegado a un conocimiento más preciso de la CBP, con un diagnóstico en la actualidad mayoritariamente en fases precoces, esto es, cuando solo existe una inflamación leve de los conductos biliares intrahepáticos. Por esta razón el nombre más correcto de la enfermedad es el de colangitis crónica destructiva no supurativa (CCDNS). Debe eliminarse el concepto de cirrosis para no alarmar al paciente.

La enfermedad afecta mayoritariamente a mujeres entre los 30 y los 60 años de edad, y no hay evidencias científicas de que sea hereditaria ni de que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Las lesiones histológicas se han dividido en cuatro estadios, desde el inicial, caracterizado por la lesión biliar florida, hasta la fase final de cirrosis plenamente establecida (Tabla 3).

La etiología o causa de la CBP es desconocida. Por el contrario, se tienen suficientes evidencias en cuanto a los mecanismos patogénicos de la lesión: las alteraciones de la inmunorregulación sugieren que se trata de una enfermedad de naturaleza autoinmunitaria. El concepto de autoinmunidad implica que el sistema inmunitario del paciente ataca y daña a las células de sus propios conductos biliares y las destruye porque no las reconoce como propias; este error de reconocimiento se denomina pérdida de la tolerancia inmunitaria.

Síntomas y formas de presentación

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son picor (prurito), color amarillo en los ojos (ictericia), aparición de xantomas (placas o nódulos amarillentos en la piel) y xantelasmas (párpados) por el aumento de los lípidos, y secuelas de la malabsorción intestinal (deficiencias vitamínicas y osteoporosis).

Las formas de presentación de la enfermedad son variables. Algunos pacientes se diagnostican de manera casual tras una exploración rutinaria que demuestra una hepatomegalia o un aumento de las enzimas por falta de flujo de la bilis como la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Otras veces la CBP comienza de forma insidiosa e inespecífica. La forma de presentación más frecuente se caracteriza por prurito como primer síntoma, seguido meses o años más tarde por ictericia. Estos síntomas pueden permanecer sin cambios durante mucho tiempo hasta que se manifiesta un cuadro clínico completo de colestasis crónica (problemas en el flujo de la bilis).

¿Cómo se diagnostica?

La anomalía analítica más frecuente de la CBP es el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en el suero. En el momento del diagnóstico la bilirrubina en sangre suele ser normal, pero aumenta a medida que progresa la enfermedad. También hay un aumento del colesterol en la sangre.

La transaminasas están ligeramente elevadas. La concentración sérica de albúmina y el tiempo de protrombina suelen ser normales en las fases iniciales y solo se deterioran con la progresión de la enfermedad. Se observa también un aumento de la velocidad de sedimentación globular y una hipergammaglobulinemia debida a un notable aumento de la fracción IgM de las inmunoglobulinas.

En más del 90% de los pacientes con CBP se detecta positividad para AMA, que son un marcador esencial de la enfermedad.

Tratamiento sintomático

Se dirige a prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica. No es necesario seguir ninguna medida dietética específica si el paciente está bien nutrido. Se aconseja la exposición solar y tomar diariamente leche y derivados lácteos para contrarrestar la malabsorción intestinal de calcio.

El prurito se trata con colestiramina o colestipol, que junto al fenobarbital son los fármacos mejor conocidos. La colestiramina es una resina de intercambio iónico que se une a las sales biliares y bloquea su absorción. La dosis inicial es de 4 g/día, para aumentarla según la eficacia hasta 16 g/día. El fármaco suele ser efectivo a partir del tercer día del inicio del tratamiento y se recomienda que transcurra un intervalo de unas 4 horas entre su ingestión y la toma de cualquier otro fármaco que también pueda ser captado por la resina. La colestiramina frecuentemente produce estreñimiento. El colestipol se administra en forma de gránulos, entre 15 y 30 g/día, mezclado con agua u otros líquidos y siguiendo la misma pauta de dosificación que la colestiramina. También se ha usado el fenobarbital, la dosis inicial es de 3 mg/kg de peso durante los primeros cuatro días, para luego pasar a una dosis única de 60-120 mg por la noche antes de ir a dormir.

La rifampicina es un antibiótico que es más eficaz que el fenobarbital para tratar el prurito y puede administrarse durante unos períodos prolongados a la dosis de 10 mg/kg/día. Debido a que comporta un riesgo potencial de hepatotoxicidad, se recomienda el análisis periódico de las transaminasas. También se han utilizado en casos de prurito refractario otros fármacos como antagonistas opioides o el propofol. En los casos de prurito rebelde se han aplicado otros procedimientos como fototerapia con rayos ultravioleta y plasmaféresis (filtración de la sangre). Cuando el prurito no puede controlarse con ninguno de los procedimientos señalados la única alternativa terapéutica es el trasplante hepático.

Para el tratamiento de la malabsorción intestinal de las vitaminas liposolubles, se aconsejan vitamina D (266 µg de 25-hidroxi-colecalciferol cada una o dos semanas) y suplementos de calcio (3g/día de gluconato cálcico). También se darán 50.000 UI de vitamina A cada 15 días para evitar la disminución de la agudeza visual con luz poco intensa (hemeralopia), así como vitamina K por vía intramuscular (10 mg/semana) cuando exista una disminución del tiempo de protrombina (factor de la coagulación que, de no corregirse, provoca hemorragias). Asimismo, es adecuado un suplemento con 200 mg/día de vitamina E. Cuando la desnutrición del enfermo es evidente se pueden recomendar triglicéridos de cadena media.

La administración de suplementos de calcio y de vitamina D no siempre impide el desarrollo de osteoporosis, por lo que se ha propuesto el tratamiento con fluoruro sódico (50 mg/día) para impedir la pérdida de masa ósea. Los bifosfonatos, son muy eficaces para prevenir la pérdida de masa ósea en estos pacientes; así, la administración cíclica de etidronato (400 mg/día durante dos semanas), en períodos de tres meses durante 2 años, previene la pérdida de masa ósea; otro bifosfonato incluso más potente es el alendronato. La eficacia de la calcitonina es menos clara. La terapia hormonal sustitutiva también puede tener un lugar para prevenir la osteoporosis asociada a CBP.

Tratamiento específico

El objetivo terapéutico es corregir el daño de los conductos biliares. Se han ensayado diferentes tratamientos específicos (corticosteroides, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, D-penicilamina y colchicina), pero en la actualidad se han abandonado por falta de eficacia o por sus efectos secundarios.

El tratamiento de elección es un ácido biliar denominado ácido ursodesoxicólico (AUDC) por su capacidad para eliminar los ácidos biliares tóxicos.. También se le atribuyen otros mecanismos de acción adicionales en sentido de modulador del sistema inmunitario.

El AUDC es un ácido biliar seguro y bien tolerado, y con un claro efecto favorable sobre las alteraciones bioquímicas hepáticas. El AUDC puede no ser eficaz en los pacientes con enfermedad avanzada (niveles elevados de bilirrubina y de ácidos biliares, hipoalbuminemia, y con hepatomegalia o esplenomegalia). Los mejores resultados se obtienen en los pacientes con una enfermedad poco evolucionada y que, por tanto, tienen mayor probabilidad de regresión. También los pacientes asintomáticos pueden beneficiarse de este tratamiento, ya que la administración prolongada de AUDC (dosis de 13-15 mg/kg día) se tolera bien y no se acompaña de efectos indeseables.

Los claros beneficios sobre los síntomas, las alteraciones analíticas y, especialmente, la prevención de la progresión histológica de la colangitis crónica colestásica son razones suficientes para la utilización del AUDC como terapéutica estándar en la CBP.

Cuando la colestasis progresa, el único tratamiento eficaz es el trasplante hepático. La cuestión es establecer en estos casos el tiempo más adecuado para el trasplante y las variables que determinan la inclusión en la lista de trasplante: la hiperbilirrubinemia y las consecuencias del síndrome de hipertensión portal (véanse capítulos 9 y 12). El procedimiento de trasplante hepático es seguro y eficaz, y está indicado en los pacientes con enfermedad avanzada, cuando hay una desnutrición intratable o en los casos con prurito pertinaz u osteoporosis, o bien cuando se llega a niveles de bilirrubina superior a 6 mg/dl. La CBP puede reaparecer en el hígado trasplantado, aunque ocurre en raras ocasiones y la enfermedad progresa muy lentamente. Más del 80% de los pacientes trasplantados se reincorporan normalmente a sus actividades profesionales y sociales.

Colangitis esclerosante primaria

Concepto y aspectos epidemiológicos

La CEP es una enfermedad colestásica crónica que se caracteriza por la afectación inflamatoria y fibrótica de los conductos biliares, intra y extrahepáticos. Evoluciona progresivamente a estenosis y destrucción de las vías biliares hasta originar una cirrosis biliar con sus potenciales complicaciones. Se distingue fácilmente de otras enfermedades que de forma secundaria causan lesiones de los conductos biliares. En la CEP no se conoce la causa que la provoca, aunque sí está documentada su relación con enfermedades autoinmunitarias y con enfermedades sistémicas fibrosantes.

La prevalencia es muy variable y en los países del sur de Europa, como España, es una enfermedad bastante infrecuente, aunque su mejor reconocimiento y la aparición de nuevas técnicas diagnósticas no invasivas permitirán conocer mejor la verdadera incidencia en la población.

La asociación entre la CEP y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está claramente establecida, fundamentalmente con la colitis ulcerosa (CU). No existen diferencias manifiestas entre los pacientes con CEP, tengan o no EII.

Es más frecuente en hombres (60-70%) en torno a los 40 años en el momento del diagnóstico. Algunos estudios epidemiológicos muestran que el tabaquismo es un factor protector frente a la aparición de una CEP independientemente de la presencia o no de una EII, y del mismo modo ocurre con los pacientes con historia de cirugía previa de amígdalas y de apéndice.

¿Cómo se diagnostica?

La evolución clínica es muy variable, y cursa de forma asintomática del 20 al 40% de los casos. Se trata de una enfermedad de diagnóstico complejo; está descrito un retraso medio de unos 4 años entre la presencia de síntomas y alteraciones bioquímicas con el diagnóstico definitivo de CEP. Los síntomas más precoces son la astenia o fatiga inexplicable y el prurito, seguidos por la ictericia y la pérdida de peso. A veces, los pacientes sufren episodios febriles, recurrentes o en pico, secundarios a infecciones de las vías biliares (colangitis bacteriana).

El estudio analítico muestra un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina como dato más representativo, junto a un moderado incremento de transaminasas y de las inmunoglobulinas G y M. Casi el 60% de los casos en el momento del diagnóstico cursan con bilirrubina normal y con los parámetros de función hepática preservados. En el suero de estos pacientes pueden detectarse diversos autoanticuerpos; los más habituales son los denominados anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (p-ANCA) presentes del 30-85% de los casos.

El diagnóstico se sustenta sobre hallazgos colangiográficos característicos, que hasta hace pocos años se detectaban mediante CPRE (colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica: técnica que permite la visualización de los conductos biliares y pancreáticos mediante una endoscopia oral y que posibilita acciones terapéuticas, tales como extraer cálculos, dilatar conductos o implantar prótesis biliares) o CTP (colangiografía trans-parietohepática: técnica superponible a la anterior, con abordaje a través de una punción percutánea a nivel del hígado). Actualmente la colangiografía mediante resonancia magnética ha demostrado ser tan sensible como la CPRE, con la ventaja fundamental de no ser invasiva para los pacientes.

La biopsia hepática no es estrictamente necesaria para el diagnóstico porque no proporciona información complementaria para el tratamiento, aunque es muy útil en la valoración del estadio de la enfermedad. Está especialmente indicada en casos sugestivos de superposición con una HAI.

¿Cuál es el pronóstico de la CEP?

Existen diversos modelos matemáticos para predecir la supervivencia y el momento óptimo del trasplante hepático, pero la variabilidad evolutiva dificulta la predicción. Se puede resumir que la supervivencia media oscila entre 10 y 15 años desde el diagnóstico, con un mejor pronóstico para las formas asintomáticas.

Además de las complicaciones inherentes a la colestasis crónica con la que cursa esta entidad (osteoporosis, malabsorción intestinal...) y de su progresiva evolución a una cirrosis biliar con hipertensión portal e insuficiencia hepática crónica, destaca la posible degeneración maligna de los conductos biliares (colangiocarcinoma), neoplasia de difícil diagnóstico y mal pronóstico, que además excluye la posibilidad del trasplante hepático.

¿Existe algún tratamiento efectivo?

El tratamiento sintomático es idéntico al de las enfermedades colestásicas crónicas (véase cirrosis biliar primaria), mientras que el tratamiento específico es decepcionante y se basa en el uso de altas dosis de AUDC, que mejora los parámetros analíticos y parece retrasar la progresión de la fibrosis. Los resultados de la medicación inmunosupresora y de los fármacos antifibrosantes han sido decepcionantes en general.

Las complicaciones sépticas de las vías biliares se tratan con la administración de antibióticos, que también se indican como profilaxis periódica, mientras que los casos de estenosis dominante o de cálculos biliares se abordan mediante endoscopia o por vía percutánea, y se reserva la cirugía para casos extremos. Se aconseja reducir en lo posible las manipulaciones, endoscópicas o quirúrgicas, de la vía biliar por el riesgo de infecciones y porque podrían complicar un futuro trasplante.

Realmente el único tratamiento efectivo de la CEP es el trasplante hepático. El problema clave radica en definir el momento idóneo de su indicación, ya que tanto la evolución del proceso como del riesgo de desarrollar una colangiocarcinoma resultan impredecibles. Las tasas de supervivencia a los 5 años del trasplante oscilan del 73 al 89%, y está documentada la posibilidad de recurrencia de la enfermedad en el hígado trasplantado.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Las hepatopatías autoinmunitarias son enfermedades crónicas de difícil curación definitiva, no contagiosas, que se controlan aceptablemente en clínica, y de las que es recomendable un seguimiento periódico especializado.
- ▶ La HAI no requiere restricciones dietéticas estrictas, salvo la abstención de alcohol y la recomendación de no abusar de alimentos grasos. Es aconsejable practicar ejercicio físico acorde a la edad de cada paciente, así como tomar suplementos de calcio y vitamina D, fundamentalmente en la posmenopausia.
- ▶ Si se mantiene la remisión completa de la enfermedad, su especialista le informará de la posibilidad de retirar la medicación, así como de los potenciales riesgos de recidiva de aceptar esta actitud.
- ▶ En caso de embarazo debe comunicarlo a sus especialistas, al objeto de extremar el control de la enfermedad con la mínima dosis eficaz terapéutica, aunque no está demostrado de forma definitiva en humanos que la medicación sea teratogena (afectación del feto con malformaciones). Es recomendable evitar la lactancia materna, ya que ambos fármacos se excretan por la leche.
- ▶ La denominación de cirrosis biliar primaria (CBP) no siempre implica que la lesión sea avanzada; por el contrario, en las fases iniciales de la enfermedad solo existen lesiones leves en el hígado que suelen ser asintomáticas.
- ▶ Los pacientes con CBP pueden hacer una vida familiar, social y laboral estrictamente normales. No es una enfermedad contagiosa ni hereditaria. Al igual que en la HAI, es aconsejable practicar ejercicio físico acorde a la edad de cada uno y tomar suplementos de calcio y vitamina D, sobre todo al llegar la menopausia.
- ▶ Los síntomas como el prurito (picores generalizados) y las manifestaciones derivadas de la malabsorción de vitaminas liposolubles y calcio requieren una atención médica especial y continua, pero de fácil cumplimiento por parte del paciente.
- ▶ El único tratamiento eficaz para la CBP (ácido ursodesoxicólico) es bien tolerado por los enfermos, carece de efectos secundarios y mejora las alteraciones analíticas y, probablemente, evita la progresión de las lesiones hepáticas.
- ▶ Los enfermos de CEP deben hacer un régimen de vida lo más cercano a la normalidad evitando sobreesfuerzos físicos. Es aconsejable una dieta pobre en grasas, con suplementos de calcio y vitamina D. El reposo en cama no es necesario, salvo en las fases avanzadas, en las que la astenia y el cansancio pueden ser extremos.
- ▶ Es importante saber que el trasplante hepático es el único tratamiento efectivo en la CEP, aunque decidir el momento óptimo de su indicación es difícil dadas las características evolutivas de la entidad.

Páginas web recomendadas

Cirrosis biliar primaria

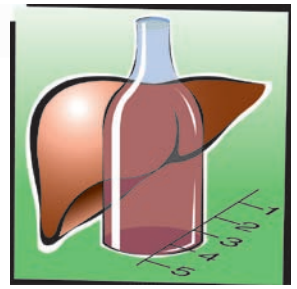
- ▶ www.virginiahospitalcenter.com/adam/content.asp?genContentID=SP_ENCY000282
- ▶ www.mayoclinic.com/health/primary-biliary-cirrhosis/DS00604/DSECTION=3

Hepatitis autoinmune

- ▶ www.hepatitis.cl/hai.htm
- ▶ www.mayoclinic.com/health/autoimmune-hepatitis/DS00676

Colangitis esclerosante primaria

- ▶ www.hepatitis.cl/colangitis_esclerosante.htm
- ▶ www.gicare.com/pated/ecdlv35.htm
- ▶ www.mayoclinic.org/primary-sclerosing-cholangitis/index.html



Enfermedad hepática y alcohol

Manuel de la Mata García¹ y Conrado Fernández Rodríguez²

¹Sección de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

²Unidad de Digestivo, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid

Importancia del alcoholismo en España

En todos los países existe una relación directa entre el consumo de alcohol por habitante y la mortalidad por cirrosis. La tasa de mortalidad por cirrosis se ha reducido en España en una proporción similar a la reducción de la ingestión de alcohol por habitante en el periodo 1982-2001 (Fig. 1). Según los datos del Trends Drink de 2005, la disminución del consumo de alcohol en nuestro país en el periodo 1980-2003 ha sido del 26,7%. Esta reducción es similar a la observada en países de nuestro entorno como Francia, Italia y Portugal. Sin embargo, los datos del Plan Nacional sobre Drogas indican que el consumo de alcohol en España entre jóvenes de 14 a 18 años ha aumentado un 15% en los dos últimos años y el 45% de este grupo consume alcohol los fines de semana. Además, entre los jóvenes se ha producido un descenso en el consumo de cerveza frente a un aumento de cuba-libres, cócteles y todo tipo de bebidas alcohólicas mezcladas con refrescos. En resumen, existe un descenso del consumo de alcohol por habitante en España asociado a un descenso de la mortalidad por enfermedades hepáticas, pero un aumento del consumo de alcohol entre los jóvenes con un patrón de consumo de alcohol de fin de semana.

¿Cómo afecta el alcohol al hígado?

Cuando el hígado tiene que eliminar cantidades importantes de alcohol, la función hepática normal se interrumpe, lo que causa un desequilibrio químico. Si el hígado tiene que continuar eliminando alcohol continuamente, las células del hígado se destruyen o se alteran por infiltración de grasa, se inflaman (hepatitis alcohólica) o sufren fibrosis o cicatrices extensas e irreversibles (cirrosis). El cáncer de hígado se produce más frecuentemente en hígados con cirrosis. Para muchas personas la cirrosis es sinónimo de alcoholismo crónico; sin embargo, el abuso de alcohol no es la única causa de cirrosis. La cirrosis alcohólica generalmente se desarrolla después de más de una década de beber en exceso, y solo un 20% aproximadamente de los individuos que consumen cantidades excesivas de alcohol desarrollan cirrosis, por lo que parece existir una predisposición genética. Sin embargo, no se sabe qué individuos de los que abusan del alcohol desarrollarán un daño hepático significativo. Aún sin desarrollar cirrosis, casi el 100% de los sujetos que abusan del alcohol desarrollan distintas formas de daño hepático, como la infiltración grasa del hígado. De estos pacientes, una proporción importante progresará a hígado graso con inflamación (esteatohepatitis) y cirrosis.

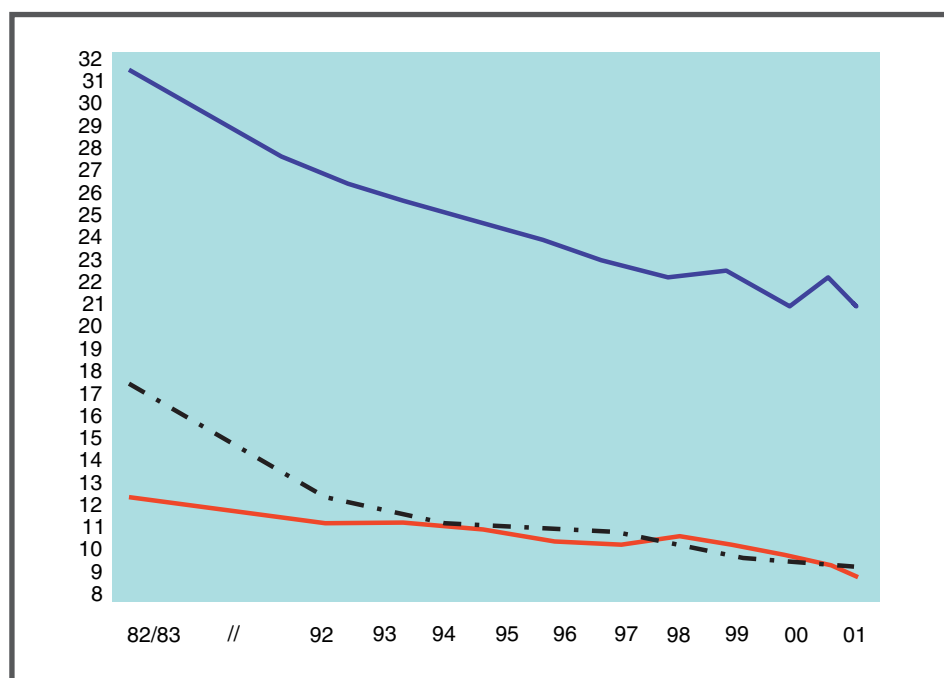


Figura 1. Tasa de mortalidad por cirrosis por 100.000 habitantes en España en el periodo 1981-2001. Hom-
bres (línea azul) y mujeres (línea roja) y consumo de alcohol en litros *per cápita*/año (línea discontinua)
(adaptado de *The lancet* 2006;367:52-6 y *World Trends Drink* 2005).

Existen tres grandes fases en la enfermedad hepática por alcohol, si bien la enfermedad hepática puede manifestar sus primeros síntomas en la segunda o en la tercera fase sin que el paciente haya advertido síntomas previos.

Primera fase:

- Hígado graso (entidad benigna y reversible con la abstinencia).

Segunda fase:

- Hepatitis alcohólica leve (alteración de los análisis del hígado: aumento de GGT y de transaminasas con incremento de vez y media o dos veces la AST respecto a la ALT; puede revertir con la abstinencia).
- Hepatitis alcohólica grave (es más infrecuente, pero puede producir la muerte).

Tercera fase:

- Cirrosis (irreversible; ocurre en el 20% de las personas que beben más de 150 gramos diarios de alcohol durante más de diez años).

¿Cuál es la cantidad de alcohol permitida?

Existe una sencilla fórmula para averiguar si se está consumiendo una cantidad excesiva de alcohol, mediante el cálculo de los gramos de alcohol. Consiste en multiplicar la cantidad de bebida en mililitros o centímetros cúbicos por el número de grados de alcohol y por 0,8 (densi-

Tabla 1. Estimación de la graduación en diferentes bebidas alcohólicas

	Grados (% volumen)	Volumen	Unidades de alcohol	Gramos de alcohol puro
Jarra de cerveza	5	300 cc	1,5	12
Vaso de vino	12	175 ml	2	17
Licores (vodka, brandy, ginebra, whisky, combinados)	40-45	70 ml	3	22-24

dad del alcohol), y este resultado se divide por 100 para conocer los gramos de alcohol de la bebida en cuestión.

Gramos de alcohol = (grados de alcohol $\times$ centímetros cúbicos) $\times$ 0,8/100.

Se considera un consumo excesivo diario 40 gramos de alcohol en hombres y 20; se establece un valor distinto según el sexo debido a la mayor tolerancia de los hombres al alcohol. No es recomendable concentrar toda esta cantidad diaria los fines de semana y es aconsejable dejar al menos un día libre a la semana sin ingestión de alcohol. Otra forma de estimar el consumo seguro de alcohol es mediante las unidades de alcohol. Una unidad de alcohol contiene 8 gramos, independientemente de que esté más o menos diluido. En la tabla 1 se enumera la equivalencia en gramos y unidades de una lista de bebidas de uso común.

En las mujeres se recomienda un límite de 2-3 unidades al día y en los hombres, 3-4 unidades al día. Los límites de ingestión de bebidas alcohólicas recomendados para las mujeres son más bajos que para los hombres porque las mujeres tienen menos agua en su composición corporal. Además, el hígado de las mujeres puede ser más susceptible al daño por cantidades altas de alcohol que el de los hombres.

¿Es posible que pueda considerarse alcohólico alguien que no se ha emborrachado nunca?

La tolerancia al alcohol es un fenómeno por el cual algunos individuos consumen cantidades peligrosas de alcohol de manera continuada y nunca se emborrachan. Es un fenómeno frecuente y puede dar sensación errónea de seguridad a quienes lo experimentan. Cuando se necesitan cantidades grandes de alcohol para alcanzar una borrachera, lo más probable es que el individuo al que le sucede beba alcohol con frecuencia y en cantidad importante desde mucho tiempo antes. El riesgo de la tolerancia es que elimina señales de peligro del organismo ante una situación de ingestión excesiva como son las molestias físicas asociadas a una borrachera.

Una pequeña parte del alcohol ingerido se elimina directamente sin metabolizar por el hígado, principalmente por la orina, el aire espirado y el sudor. Debido a que existe una equivalencia conocida entre el alcohol en sangre y en aire espirado (la concentración en la sangre se encuentra en equilibrio con la concentración en aire espirado), es posible estimar la concentración de alcohol en sangre a partir de la concentración alcohólica en aire, lo que constituye la base de la utilización de los alcoholímetros.

Alcoholemia = alcohol ingerido (gramos)/(peso (kg) $\times$ constante de reducción).

La constante de reducción en hombres es 0,69 y en mujeres 0,55, para un peso medio de 70 y 60 kg, respectivamente.

¿Puede haber interacción grave del alcohol con la medicación?

La mezcla de alcohol y medicación de uso común como el paracetamol puede producir un daño hepático grave. También se pueden producir interacciones muy graves con antibióticos, antidepresivos, antihistamínicos, barbitúricos, benzodiacepinas y analgésicos antiinflamatorios.

Alcohol e infección por hepatitis C

La hepatitis C afecta a cientos de miles de españoles. Se sabe que el consumo de alcohol por pacientes con hepatitis crónica C aumenta la velocidad de progresión del daño hepático y el riesgo de cirrosis. Por tanto, los pacientes con hepatitis C deben abstenerse de beber alcohol.

Tipos de enfermedades alcohólicas hepáticas y sus consecuencias

El alcohol puede ocasionar acúmulo de grasa en el hígado (esteatosis) sin que esta alteración determine ningún síntoma. Puede sospecharse, sin embargo, cuando en un control de análisis se detecta una elevación de una enzima que se llama GGT (gamma glutamil transferasa). Es conveniente realizar una ecografía para obtener una imagen del hígado, que en esta situación de esteatosis aparece con una ecogenicidad brillante de manera difusa. El pronóstico de la esteatosis es generalmente bueno y la supresión del alcohol favorece su desaparición.

Cuando además del acúmulo de grasa, el alcohol induce daño de la célula hepática y se produce inflamación, la enfermedad se llama hepatitis aguda alcohólica o esteatohepatitis aguda alcohólica, cuando se mantiene de modo relevante el depósito de grasa. En las formas leves puede ser que no aparezcan síntomas o que estos sean poco específicos, pero las alteraciones analíticas ya son más llamativas. Aumenta la GGT y es común que se observe también elevación de las transaminasas, unas enzimas que se encuentran en el interior de las células hepáticas y que pasan al suero cuando estas se destruyen (citólisis). La esteatohepatitis puede condicionar la aparición de cicatrices (fibrosis o acúmulo de tejido colágeno) entre las células del hígado. Con el paso de los años es posible que se produzca una fibrosis muy intensa que puede evolucionar hacia cirrosis.

Cuando el proceso de lesión hepática (necrosis) e inflamación, a menudo asociado a abusos en la toma de alcohol, se produce sobre hígados en etapas avanzadas de fibrosis o en fase de cirrosis, las consecuencias son ya más graves. Por lo general, aparece ictericia (coloración amarillenta de la piel y las mucosas) y se hacen evidentes un conjunto de síntomas y signos que reflejan un fallo en el funcionamiento del hígado, que se detallan posteriormente. En los análisis se comprueba elevación de la bilirrubina sérica, aumento de las enzimas (GGT y transaminasas) y se alteran los indicadores del estado de coagulación, que traducen un aumento de riesgo de hemorragia. La hepatitis aguda alcohólica en un paciente con cirrosis implica siempre un pronóstico grave y debe ser tratada en un hospital.

La cirrosis es una enfermedad crónica que afecta a la totalidad del hígado y se caracteriza porque la organización del tejido hepático se distorsiona de modo grave. Las células del hígado se disponen anómalamente en forma de nódulos, llamados de regeneración, que están rodeados por abundante tejido fibroso. Esta disposición condiciona un deterioro de su capacidad funcio-

nal y un aumento de la resistencia al paso del flujo de sangre, responsable de la aparición de varices en el esófago y el estómago. Aunque la cirrosis es una enfermedad que puede desarrollarse por múltiples causas, las más frecuentes en España son el alcohol y el virus C de la hepatitis.

Para establecer el diagnóstico del tipo de enfermedad que el alcohol ha causado en su hígado, el médico se ayuda de los resultados de los análisis de sangre y de la información que facilita la ecografía, pero puede ser necesaria la realización de una biopsia hepática, procedimiento que se realiza con carácter intrahospitalario, que consiste en la obtención de una pequeña muestra de tejido hepático mediante una punción con aguja en una zona en el costado derecho, en la que se aplica anestesia local y que se localiza con ayuda de la ecografía. Es necesaria la observación durante 6-24 horas para asegurar que no se han producido complicaciones (hemorragia).

La cirrosis es un proceso irreversible. Implica una alteración estructural firmemente establecida. El hígado, que en fases previas de la enfermedad hepática alcohólica (esteatosis, esteatohepatitis) puede estar agrandado (hepatomegalia), a medida que la enfermedad progresa, se reduce de tamaño (atrofia). Su superficie, que en condiciones normales es lisa, se torna irregular y nodular. La supresión del alcohol puede detener o enlentecer este proceso, pero una vez alcanzada la fase de cirrosis no es posible recuperar la normalidad.

Durante un tiempo que puede ser más o menos prolongado, dependiendo de la cantidad de alcohol que se consume y de la susceptibilidad individual a sus efectos nocivos, la cirrosis puede pasar desapercibida. Sin embargo, a partir de un determinado punto, se empiezan a hacer patentes síntomas generales como debilidad, cansancio, pérdida de apetito, disminución de la masa muscular y signos, en definitiva, de malnutrición, que en buena parte se deben a una alimentación deficitaria asociada con el hábito alcohólico. Sin embargo, el pronóstico de esta enfermedad se ensombrece de modo drástico cuando aparecen los problemas asociados a un fallo en el funcionamiento del hígado. La insuficiencia hepática se manifiesta por retención de líquido en las extremidades inferiores (edemas en los tobillos) y en la cavidad abdominal. Al acumulo de líquido en el abdomen se le llama ascitis y es la complicación más frecuente de los enfermos con cirrosis. Su intensidad puede variar, pero pueden acumularse cantidades superiores a los 10 y 15 litros, con lo que el abdomen aparecerá muy distendido. Esto ocurre porque cuando el hígado deja de funcionar, el riñón es incapaz de eliminar agua y sal, que quedan retenidas en el organismo. Ya se ha mencionado como signo físico relacionado con el mal funcionamiento del hígado la aparición de ictericia. Otra complicación, también de mal pronóstico, es la llamada encefalopatía hepática, que consiste en trastornos del nivel de conciencia, que pueden comenzar por tendencia al sueño o desorientación. En los casos más graves se producen estados de agitación y coma. Por último, el desarrollo de varices en el esófago y estómago puede ser responsable de una hemorragia digestiva, que se manifiesta por la expulsión de sangre roja y coágulos por la boca y obliga siempre a un ingreso urgente.

El consumo excesivo de alcohol puede causar enfermedades en otros órganos, como el páncreas (pancreatitis aguda y crónica) y el corazón (miocardiopatía).

¿Cómo evitar y tratar el alcoholismo?

El alcoholismo es una enfermedad, independientemente de que ocasione o no lesiones en el hígado. Debe ser tratada en unidades de salud mental y en centros de drogodependencia. Exige una aceptación por parte del paciente de que se está enfermo y de que existe una dependencia

física y psíquica de esta droga. Son de gran ayuda los grupos de terapia, que deben ser coordinados por psicólogos y psiquiatras. Estos especialistas pueden prescribir algunos fármacos que ayudan a reducir la ansiedad y los síntomas relacionados con la retirada del alcohol (síndrome de abstinencia). También pueden recomendar algunos medicamentos dirigidos directamente a reducir el consumo de alcohol, como el acamprosato y la naltrexona.

¿Cómo tratar las hepatopatías alcohólicas?

El mejor tratamiento de la enfermedad hepática causada por alcohol es la supresión de su consumo. Con esta medida y una nutrición adecuada es posible revertir el acúmulo de grasa (esteatosis), la inflamación (hepatitis) y, en gran medida, la fibrosis. Aunque, como ya se ha mencionado, la cirrosis es irreversible, la abstinencia alcohólica mejora sustancialmente el pronóstico de la enfermedad, de tal modo que, con mucha probabilidad, el hígado cirrótico puede conservar la capacidad de funcionar adecuadamente sin que aparezca ninguna de las complicaciones debidas a insuficiencia hepática. La calidad de vida del paciente mejora notablemente y puede quedar completamente asintomático.

En la recuperación de la enfermedad hepática por alcohol es también muy importante atender a una alimentación adecuada, que debe ser equilibrada y puede mejorarse, si es preciso, con suplementos nutricionales. Son especialmente importantes las vitaminas del grupo B (B1, B6 y B12). La sal no está prohibida si no hay retención de líquidos. Cuando esto ocurre es necesario tomar diuréticos (fármacos para aumentar la eliminación por orina de agua y sal), que deben ser prescritos por su médico. Su uso debe ser siempre prudente porque tomados en exceso pueden ocasionar insuficiencia renal y encefalopatía hepática.

En los casos de hepatitis aguda alcohólica se ha demostrado eficaz la nutrición por vía enteral, que, a través de una sonda nasogástrica, permite un soporte adecuado de proteínas y calorías. En los casos de hepatitis aguda alcohólica grave se han utilizado los corticoides, pero su administración debe ser muy vigilada por el riesgo de favorecer infecciones. Otro fármaco utilizado, con menos riesgo de efectos secundarios, es la pentoxifilina, pero su eficacia no ha sido probada definitivamente.

Cuando la insuficiencia hepática es grave y las complicaciones derivadas son frecuentes, con lo que se reduce la expectativa de vida, debe considerarse la opción del trasplante de hígado. Para ello es necesario que se haya demostrado un periodo de abstinencia de al menos 3-6 meses. El trasplante de hígado es un procedimiento médico-quirúrgico de alta complejidad, que requiere una intervención quirúrgica difícil y una medicación para evitar el rechazo del órgano implantado (inmunosupresores). Los resultados son buenos, con supervivencia con muy buena calidad de vida del 70% a los 5 años.

Decálogo de consejos para el paciente

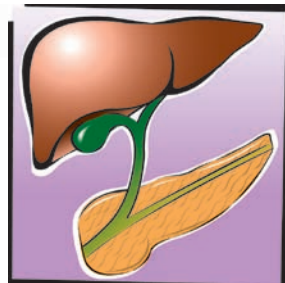
- ▶ Existe una relación directa entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar cirrosis.
- ▶ Aunque existe una susceptibilidad individual al alcohol, se considera seguro el consumo inferior a 40 gramos de alcohol al día en hombres y a 20 gramos al día en mujeres.
- ▶ Debido al fenómeno de tolerancia al alcohol, muchos alcohólicos no se han emborrachado nunca. Por tanto, esta ausencia no excluye la posibilidad de alcoholismo.
- ▶ Los pacientes con hepatitis crónica C no deben beber alcohol.
- ▶ La mezcla de alcohol con algunos fármacos como el paracetamol y otros medicamentos de uso frecuente es potencialmente peligroso.
- ▶ El alcohol puede causar acúmulo de grasa en el hígado (esteatosis), de tejido cicatricial (fibrosis) o lesión de las células del hígado e inflamación (hepatitis aguda alcohólica). La enfermedad más grave causada por alcohol se llama cirrosis (fibrosis y nódulos de regeneración).
- ▶ La esteatosis, la hepatitis aguda alcohólica y la fibrosis pueden mejorar si se interrumpe la toma de alcohol. La cirrosis es irreversible.
- ▶ Cuando el hígado no funciona se produce acúmulo de líquido en el abdomen y la piel, las mucosas se tornan de color amarillo (ictericia) y aparecen trastornos del nivel de conciencia (encefalopatía).
- ▶ El tratamiento del alcoholismo requiere asistencia psiquiátrica, apoyo psicológico y soporte de centros de rehabilitación.
- ▶ La interrupción de la toma de alcohol tiene un efecto muy favorable sobre la enfermedad hepática.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.saludalia.com/Saludalia/web_saludalia/vivir_sano/doc/alcohol_y_drogas/doc/problemas_alcohol.htm
- ▶ medicines-central.net/loc.php?url=http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/cirrhosis/

Versión española

- ▶ www.alcoholicos-anonimos.org/



Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Carmelo García Monzón¹ y Fernando Pons Romero²

¹Unidad de Investigación-Hepatología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid

²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Cantabria

¿Qué es el hígado graso?

El hígado graso es un trastorno que se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado. Se pensaba que el hígado graso sólo se producía en personas que tomaban cantidades excesivas de alcohol de manera continuada. Sin embargo, en 1980 un grupo de científicos estadounidenses describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban una enfermedad del hígado caracterizada por la presencia de depósitos anormales de grasa que se acumulaban en las células hepáticas, indistinguible de los que se observan en los pacientes alcohólicos, con lo que se demostraba así que el hígado graso puede aparecer también en personas que no abusan del alcohol. Inicialmente se creía que el hígado graso no relacionado con el alcohol era un trastorno totalmente benigno; en cambio, en la actualidad se sabe que algunos pacientes, alrededor de un 25-30%, pueden desarrollar otras enfermedades del hígado más graves como la esteatohepatitis (hígado graso con inflamación), que puede llegar a producir una cirrosis hepática. Por ello, los médicos preferimos utilizar el término enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), porque refleja mejor el potencial evolutivo de esta enfermedad del hígado, que se puede manifestar de tres maneras distintas en función de las alteraciones que se observan en la biopsia hepática de estos pacientes. Así, la forma más benigna se denomina hígado graso simple, en la que sólo se encuentran depósitos de grasa sin otras alteraciones en la biopsia del hígado. Una forma más avanzada es la esteatohepatitis o hígado graso con inflamación, en la que además de los depósitos de grasa empiezan ya a apreciarse en la biopsia hepática alteraciones inflamatorias y degenerativas, como la fibrosis. Por último, la forma más grave es la cirrosis hepática, que supone un factor de riesgo muy importante para la aparición del cáncer de hígado.

Importancia de la enfermedad grasa no alcohólica en España

La EHGNA es una enfermedad del hígado que se reconoce cada vez más entre los pacientes que acuden a la consulta para la realización de un chequeo médico, pero la frecuencia exacta de la EHGNA en la población general española es desconocida. Esto se debe a múltiples factores, entre ellos a la dificultad que conlleva el reconocimiento de una enfermedad que no produce síntomas y, fundamentalmente, a que no existen estudios epidemiológicos que hayan analizado la frecuencia de este trastorno en la población general de nuestro país. Pero sí existen en países

de nuestro entorno, lo que nos permite extrapolar datos que pueden ser útiles para estimar la importancia de la EHGNA en España. En Estados Unidos, a principios del 2000, se realizaron importantes estudios en la población general analizando los valores de las transaminasas (AST y ALT) en sangre y descartando la presencia de otras enfermedades del hígado, como la hepatitis B, la hepatitis C y la enfermedad hepática por abuso de alcohol. Con estas premisas, los investigadores encontraron que la frecuencia estimada de la EHGNA en la población general norteamericana era del 24%, lo que significaba que presumiblemente la EHGNA era la primera causa de alteración de las transaminasas en los Estados Unidos. A mediados de los años 90, se realizaron también importantes estudios epidemiológicos en países con hábitos y costumbres más parecidas a las nuestras, como es Italia. En un primer estudio, al que se denominó Dionysos, los investigadores italianos analizaron una población de 6.917 personas que vivían en dos pequeños pueblos del norte de Italia. A todos ellos les realizaron una historia clínica completa y un análisis de sangre para determinar las transaminasas y los marcadores de hepatitis B y C. De esta forma encontraron que la EHGNA era la segunda causa de trastorno del hígado, presente en un 10% de las personas estudiadas, por detrás de la enfermedad hepática por alcohol (con un 23%), pero por delante de la hepatitis B o C, que estaban presentes en un 4,5% de la población analizada. Teniendo en cuenta todos estos datos, podemos estimar que la EHGNA es una de las causas más importantes de enfermedad del hígado en España, probablemente por detrás de la enfermedad hepática por abuso de alcohol pero por delante de las hepatitis crónicas B y C.

Cabe señalar que la frecuencia de la EHGNA parece estar aumentando en todos los países desarrollados, mientras que este trastorno del hígado es poco frecuente en los países del tercer mundo. Las razones de estas diferencias radican en el estilo de vida que predomina en el mundo occidental, como es el sedentarismo y la sobrealimentación, hasta el punto que se está reconociendo el hígado graso como un trastorno típico de la sociedad de la abundancia y del consumo. Sobre la base de diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en la población general de países como Japón y Estados Unidos, la frecuencia de la EHGNA se ha duplicado entre 1989 y 2000, lo que sugiere que, de continuar esta tendencia, dentro de quince años la EHGNA podría afectar en mayor o menor medida a un tercio de las personas que viven en los países desarrollados, lo que supondría que la EHGNA y sus potenciales complicaciones serían las alteraciones del hígado más frecuentes del siglo XXI en el mundo occidental.

Causas: importancia de la obesidad y la diabetes

En la tabla 1 se exponen las enfermedades o trastornos clínicos que, con mayor frecuencia, pueden producir una EHGNA o hígado graso, como la diabetes y las alteraciones de las grasas, como el aumento del colesterol y de los triglicéridos en la sangre, que se denominan dislipemia. No obstante, la obesidad es la principal causa de esta enfermedad del hígado. En este sentido, un importante estudio epidemiológico, llevado a cabo en Italia en el año 2000 sobre una población de 257 personas seleccionadas que no tenían una enfermedad hepática conocida, puso de manifiesto que el 75,8% de las personas que no bebían alcohol, pero que eran obesas, presentaban un hígado graso; mientras que esta proporción era mucho menor, del 16,4%, entre las personas que tenían un peso normal. Estos datos demuestran la importancia de la obesidad como causa del hígado graso. La diabetes del adulto o tipo 2 es la segunda causa, en términos de frecuencia, de la EHGNA; se encuentra entre el 34 y el 75% de los pacientes diabéticos y está frecuentemente asociada a la obesidad. En este sentido, investigadores de diferentes países han demos-

Tabla 1. Factores causales de la EHGNA

Factores metabólicos
Obesidad
Diabetes de tipo 2
Dislipemia
Procedimientos quirúrgicos
Resección extensa del intestino delgado
Gastroplastia por obesidad mórbida
Tratamiento con fármacos
Amiodarona, corticoides
Estrógenos sintéticos, tamoxifeno
Sulfasalacina, metotrexato
Antiinflamatorios
Miscelánea de factores
Exposición ocupacional a hepatotóxicos
Lipodistrofia parcial
Síndrome del aceite tóxico
Enfermedades metabólicas hereditarias

trado que los pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes obesos presentan un trastorno metabólico común, que se conoce como «resistencia a la insulina», que puede predisponer a la aparición de hipertensión arterial y de alteraciones en las grasas de la sangre, como el colesterol y los triglicéridos. Todas estas alteraciones metabólicas, la diabetes de tipo 2, la obesidad de predominio abdominal, la hipertensión arterial y las alteraciones de las grasas de la sangre o dislipemia configuran lo que actualmente se denomina «síndrome metabólico», que se considera la principal causa de hígado graso en el mundo desarrollado. Uno de los estudios que de manera más concluyente han demostrado este hecho fue publicado en el año 2005 por un grupo de investigadores japoneses, que comprobaron que el 10% de la población japonesa analizada, 4.401 personas sanas no obesas, desarrolló un hígado graso en poco más de un año. Al analizar aquellos pacientes que tenían un síndrome metabólico al inicio del estudio, el riesgo de presentar hígado graso fue 4 veces más elevado en los hombres y 11 veces en las mujeres. Toda esta evidencia clínica refuerza el conocimiento experimental de que el síndrome metabólico contribuye de manera determinante a la acumulación de grasa dentro del hígado.

Otras causas menos frecuentes de EHGNA son determinadas enfermedades metabólicas hereditarias, ciertos medicamentos como los corticoides y los antiinflamatorios, el síndrome del aceite tóxico y como consecuencia de algunos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad y otras enfermedades intestinales.

Un hecho que hay que tener en cuenta es que se pueden encontrar varios factores o causas de EHGNA en un mismo paciente, aunque también se han descrito casos de EHGNA sin causa aparente. Así, diferentes estudios han comunicado cifras de alrededor del 40% de casos de EHGNA

que no presentaban alguno de los factores o causas anteriormente mencionados. Por el contrario, en un estudio reciente de 1.124 pacientes adultos con transaminasas elevadas se comprobó que el 97% de los pacientes con hígado graso eran obesos o diabéticos o presentaban algún trastorno de las grasas en la sangre, lo que sugiere que, si se realiza un riguroso examen clínico, la mayoría de los pacientes con EHGNA tienen alguno de los factores causales que acabamos de mencionar.

Posibles consecuencias

La evolución clínica y la progresión de la EHGNA son muy variables, y desgraciadamente no existe un determinado parámetro clínico, analítico o histológico que se haya demostrado con valor pronóstico evolutivo. Así se sabe que factores como el estado clínico del paciente, la intensidad, duración y persistencia de la causa subyacente, así como también la aparición de fallo hepático u otras complicaciones funcionales pueden jugar un importante papel en la evolución de la EHGNA. En cualquier caso, son el grado de inflamación, degeneración y fibrosis en la biopsia hepática los parámetros que mejor predicen el riesgo evolutivo y la mortalidad de la EHGNA. Esta afirmación se demostró en un estudio publicado por investigadores estadounidenses en 136 pacientes con EHGNA diagnosticados mediante biopsia hepática. Estos autores clasificaron a los pacientes en 4 tipos diferentes en función del grado de lesión hepática: tipo 1, hígado graso simple; tipo 2, hígado graso más inflamación; tipo 3, hígado graso más degeneración celular, y tipo 4: hígado graso más degeneración celular y más fibrosis. Estos autores pudieron obtener datos de seguimiento clínico en 98 de estos pacientes y observaron que la evolución a cirrosis a los 10 años era más frecuente en los tipos 3 y 4 (21% y 26%, respectivamente) que en los tipos 1 y 2 (2% y 0%, respectivamente). Aunque no observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global, sí que demostraron diferencias en cuanto a la mortalidad relacionada con el hígado, siendo del 5 y 13% en los tipos 3 y 4, y del 2 y 0% en los tipos 1 y 2, respectivamente. Estos datos confirmaron que el pronóstico de la EHGNA, cuando está en fases precoces (hígado graso simple o con inflamación), es claramente benigno, mientras que en los casos en los que ya se observa degeneración celular o fibrosis en la biopsia hepática, es posible la evolución a cirrosis en un plazo de 10 años con repercusión negativa en las tasas de supervivencia.

¿Existen factores de riesgo para la aparición de fibrosis hepática?

Un hecho importante que conviene destacar es que no se han encontrado parámetros clínicos que permitan distinguir qué pacientes pueden evolucionar hacia formas avanzadas de enfermedad hepática, como la cirrosis, y cuáles van a tener un curso evolutivo benigno. En este sentido, estudios recientes han estudiado la presencia de factores de riesgo asociados a la aparición de fibrosis en pacientes con EHGNA. Así, una edad superior a 45 años se ha demostrado como un factor claramente relacionado con cirrosis. Esto parece reflejar que cuanto más tiempo dure el hígado graso mayor será la probabilidad de aparición de fibrosis. Este concepto tiene un marcado interés a la luz de la creciente incidencia de la obesidad infantil, lo que podría indicar que la acumulación de grasa en el hígado ya en fases tempranas de la vida podría favorecer la evolución a cirrosis en edades más jóvenes. También se ha asociado con un mayor riesgo de fibrosis hepáti-

Tabla 2. Factores de riesgo de fibrosis en pacientes con hígado graso

Edad > 45 años
Índice de masa corporal > 28 kg/m ²
Transaminasa ALT > 2 veces su valor normal
Cociente AST/ALT > 1
Cociente GGT/ALT > 1
Triglicéridos elevados en sangre
Presencia de enfermedades asociadas:
Obesidad
Diabetes

ca un cociente de transaminasas AST/ALT > 1 y un cociente GGT/ALT > 1. Asimismo, también se ha observado que el peso corporal, medido como índice de masa corporal, se asocia positivamente con una mayor probabilidad de fibrosis, al igual que la presencia de diabetes de tipo 2. En la tabla 2 se enumeran los factores que se asocian significativamente con el riesgo de fibrosis en pacientes con EHGNA.

¿Cuál es el momento indicado para la realización de una biopsia hepática a un paciente con sospecha de EHGNA?

A modo de concepto de aplicación general, la biopsia hepática se debe realizar cuando la información esperada vaya a ser decisiva a la hora de establecer un pronóstico evolutivo e indicar una determinada estrategia terapéutica. El hígado graso simple es una entidad habitualmente de curso benigno, por lo que para su diagnóstico bastaría un estudio por medio de análisis de sangre y una ecografía hepática. No obstante, se ha comprobado que cuando el hígado graso presenta además degeneración celular y fibrosis puede convertirse en una enfermedad del hígado potencialmente progresiva, y recientemente se ha reconocido que puede evolucionar a cirrosis. Por lo tanto, parece razonable recomendar que la biopsia hepática se realice en aquellos pacientes con sospecha clínica de EHGNA y que presenten al menos dos de los factores de riesgo anteriormente mencionados, con el objetivo de obtener la información necesaria para establecer el pronóstico evolutivo de la enfermedad hepática y valorar la indicación de tratamiento.

Síntomas, diagnóstico y tratamiento

La EHGNA no produce síntomas específicos. Esto es bastante común a la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado, como las hepatitis B y C, que tampoco producen síntomas significativos. Por lo tanto, podemos considerar que la EHGNA, salvo que esté ya en fases avanzadas como la cirrosis, es una enfermedad del hígado relativamente asintomática. Por todo ello, los pacientes con hígado graso no suelen acudir al médico salvo que, de manera casual o por la realización de un chequeo médico rutinario, le encuentren en la sangre unas transaminasas o enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) ligeramente elevadas o algunas de las alteraciones metabólicas que suelen acompañar a esta enfermedad del hígado, como una elevación de la glucosa, del

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la EHGNA

Exclusión de un consumo excesivo de alcohol (< 20 g/día)
Exclusión de otras causas de enfermedad crónica del hígado
Biopsia hepática compatible

colesterol o de los triglicéridos. El diagnóstico de EHGNA, según se expone en la tabla 3, se establece en un paciente que no consume habitualmente alcohol, sin otras posibles causas de enfermedad crónica del hígado y que presente signos típicos en la biopsia hepática.

El tratamiento médico de la EHGNA se debe centrar inicialmente en la corrección de las posibles causas que la han originado, ya que en la actualidad no existen medicamentos específicos que hayan demostrado su eficacia en el tratamiento del hígado graso. Así, en el caso de los pacientes con sobrepeso o con obesidad se deberá conseguir una reducción de peso progresiva y equilibrada, mediante una dieta hipocalórica y un ejercicio físico regular y aeróbico. El efecto beneficioso perdura a largo plazo si la pérdida de peso es estable, ya que se ha demostrado que la reducción gradual y mantenida del peso mejora las lesiones hepáticas características de la EHGNA. En el caso de los pacientes con diabetes de tipo 2, el objetivo es conseguir un estricto control de la glucosa en sangre con dieta y antidiabéticos orales. En este último grupo, estarían especialmente indicados aquellos antidiabéticos, como la metformina y los más modernos rosiglitazona y pioglitazona, que mejoran la resistencia a la insulina que habitualmente presentan estos pacientes. En los casos en los que la EHGNA se produzca como consecuencia de alteraciones de las grasas en la sangre, ya sea por un aumento del colesterol o de los triglicéridos, es aconsejable disminuir su nivel en sangre mediante dietas con bajo contenido en grasas animales y, en ocasiones, con medicamentos específicos para el colesterol, como la simvastatina y la atorvastatina, y para los triglicéridos, como el gemfibrocilo.

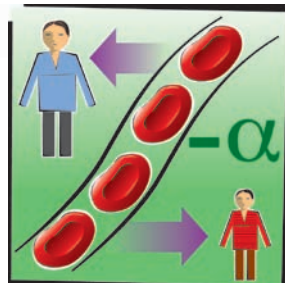
También se han utilizado medicamentos como tratamiento específico de la EHGNA, intentando por un lado proteger las células del hígado y por otro contrarrestar la reacción inflamatoria que se produce en el hígado de estos pacientes. Con el fin de proteger las células del hígado se ha utilizado el ácido ursodeoxicólico, que no ha demostrado ser eficaz en los distintos ensayos clínicos que se han llevado a cabo. Tanto la vitamina E como la betaína y la S-adenosil-metionina (SAME) se han empleado para el tratamiento de los pacientes con hígado graso debido a sus efectos antioxidantes, pero tampoco se ha demostrado de manera definitiva, mediante ensayos clínicos, su eficacia en esta enfermedad hepática.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La EHGNA o hígado graso no alcohólico es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado, de forma muy similar a la que se produce en las personas que consumen cantidades importantes de alcohol.
- ▶ La EHGNA o hígado graso no alcohólico se considera actualmente como una de las enfermedades crónicas del hígado más frecuentes en el mundo occidental.
- ▶ El hígado graso simple es benigno, mientras que un 25% de los pacientes con hígado graso con degeneración y/o fibrosis pueden llegar a cirrosis en un periodo de diez años.
- ▶ Los principales factores de riesgo para la aparición de fibrosis en los pacientes con hígado graso no alcohólico son la edad de más de 45 años, la presencia de diabetes de tipo 2 y la elevación de los triglicéridos y de las transaminasas en los análisis de sangre.
- ▶ La biopsia hepática se debe realizar a aquellos pacientes con sospecha clínica de EHGNA que presenten al menos dos de los factores de riesgo anteriormente mencionados, con el objeto de obtener la información necesaria para establecer el pronóstico evolutivo de la enfermedad hepática y valorar la indicación de tratamiento.
- ▶ Los parámetros que mejor predicen el riesgo evolutivo y la mortalidad de la EHGNA son el grado de las lesiones que se observan en la biopsia hepática.
- ▶ Los pacientes con hígado graso no alcohólico suelen estar asintomáticos o presentar molestias inespecíficas.
- ▶ El diagnóstico del hígado graso no alcohólico debe sospecharse en personas con uno o más factores de riesgo, especialmente la obesidad, la diabetes y las alteraciones de las grasas en la sangre o dislipemia, y que presenten una moderada elevación de las transaminasas o enzimas hepáticas en los análisis de sangre.
- ▶ El tratamiento médico del hígado graso no alcohólico siempre se debe centrar en la corrección de sus causas potenciales, como la obesidad y la diabetes, por lo que la dieta hipocalórica y el ejercicio físico regular van a ser los pilares básicos del mismo.
- ▶ En la actualidad, los medicamentos más prometedores para el tratamiento de la EHGNA son la metformina, la rosiglitazona y la pioglitazona, ya que mejoran la resistencia a la insulina, que es el trastorno metabólico que produce la acumulación de grasa en el hígado.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.aeeh.org
- ▶ www.sped.es
- ▶ www.aasld.org
- ▶ www.hepatitis.cl
- ▶ www.healthfinder.gov
- ▶ www.hepatonet.com
- ▶ geosalud.com



Enfermedades hereditarias (hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina)

Enrique Quintero Carrión¹ y José Ignacio Herrero Santos²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife

²Unidad de Hepatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra

Hemocromatosis hereditaria

¿Qué es la hemocromatosis hereditaria?

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética caracterizada por un aumento de la absorción intestinal del hierro presente en la dieta. Ello conduce al depósito excesivo de hierro en diversos órganos y eventualmente a la aparición de manifestaciones clínicas graves y potencialmente letales como cirrosis, diabetes mellitus o cardiopatía. No obstante, la enfermedad es prevenible si se diagnostica y trata precozmente.

En la mayoría de los casos la HH es producida por mutaciones (modificaciones estables en la secuencia de nucleótidos del ADN) del gen HFE, localizado en el cromosoma 6 (Fig. 1). La mutación más frecuente es la sustitución de citosina por tirosina (C282Y), que afecta aproximadamente al 90% de los pacientes con HH. La enfermedad se hereda con carácter recesivo, lo que quiere decir que el paciente es homocigoto para la mutación C282Y (hereda una copia de la mutación del padre y otra de la madre). En una minoría de casos el paciente hereda de uno de sus padres la mutación C282Y y del otro la mutación denominada H63D (sustitución de histidina por aspartato).

Un dato importante es que no todas las personas portadoras de estas mutaciones desarrollan la HH. De hecho, tan solo una pequeña parte de sujetos homocigotos para la mutación C282Y presentan los síntomas típicos de la enfermedad. Ello es debido a que el gen HFE tiene lo que se denomina una «penetrancia incompleta». Se entiende por «penetrancia» la proporción de sujetos portadores de un genotipo (en este caso, homocigotos para la mutación C282Y) que llegan a desarrollar la enfermedad. En el caso de la HH se ha observado una gran discrepancia entre la alta frecuencia de la mutación, aproximadamente 1 de cada 200-1.400 sujetos de la población Europea, y la escasa frecuencia con que se diagnostica en la práctica clínica, de forma que menos del 11% de los homocigotos para la mutación C282Y desarrollan la enfermedad.

Recientemente se han descrito mutaciones más raras en genes diferentes al HFE que dan lugar a un cuadro clínico idéntico, por lo que actualmente se conocen hasta cinco tipos diferentes de HH.

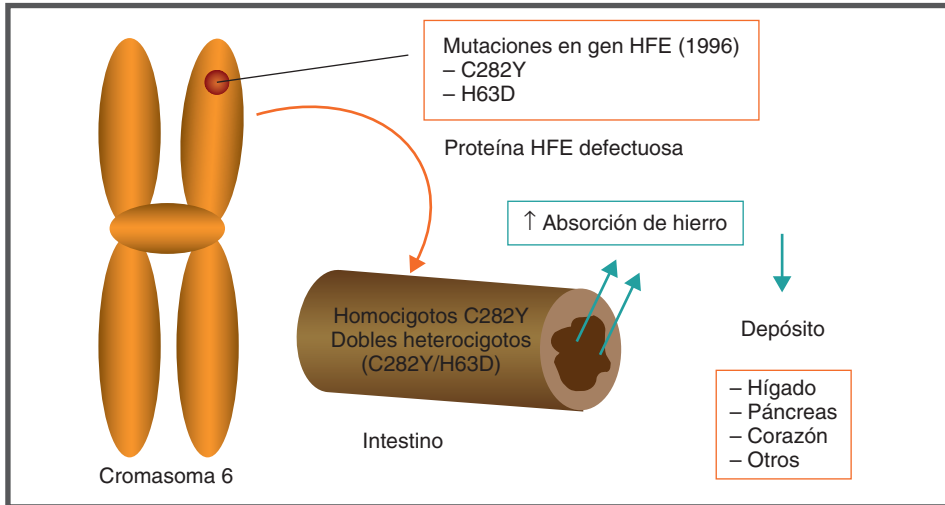


Figura 1. Las mutaciones del gen HFE, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 codifican una proteína defectuosa que facilita un aumento en la absorción intestinal del hierro de la dieta. Ello, conduce a sobrecarga de hierro en el organismo y al depósito del mismo en órganos vitales.

¿Cuál es la situación de la hemocromatosis hereditaria en España?

La HH por mutaciones del gen HFE es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca. Sin embargo, estas mutaciones se distribuyen de forma desigual en diferentes regiones. En países centroeuropeos 1 de cada 200-400 individuos son homocigotos para la mutación C282Y. Estudios epidemiológicos revelan que en el área Mediterránea la frecuencia de homocigotos para esta mutación es inferior a la observada en el centro de Europa y en países nórdicos, afectando a 1 de cada 1.100-1.400 personas. En España un 88% de los pacientes con HH son homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE.

¿Cómo se manifiesta la hemocromatosis hereditaria?

La aparición de signos y síntomas relacionados con la HH depende directamente de la cantidad y duración del acúmulo de hierro corporal (Fig. 2). En estadios iniciales la primera alteración detectable es la elevación del índice de saturación de transferrina (proteína que transporta el hierro en la sangre) y posteriormente de la ferritina (proteína que refleja el depósito de hierro en el organismo) en el suero. Los primeros síntomas que aparecen son muy inespecíficos (cansancio, dolor en articulaciones, dolor abdominal o pérdida de la libido) y muy frecuentes en las consultas de medicina general, por lo que para hacer el diagnóstico en este estadio hay que tener un alto índice de sospecha.

Los síntomas son cinco veces más frecuentes en el hombre que en la mujer y suelen aparecer entre los 30 y los 50 años de edad. En la mujer, la edad de comienzo de los mismos es unos 10-15 años posterior a la del hombre, debido probablemente al efecto protector de la menstruación y los embarazos.

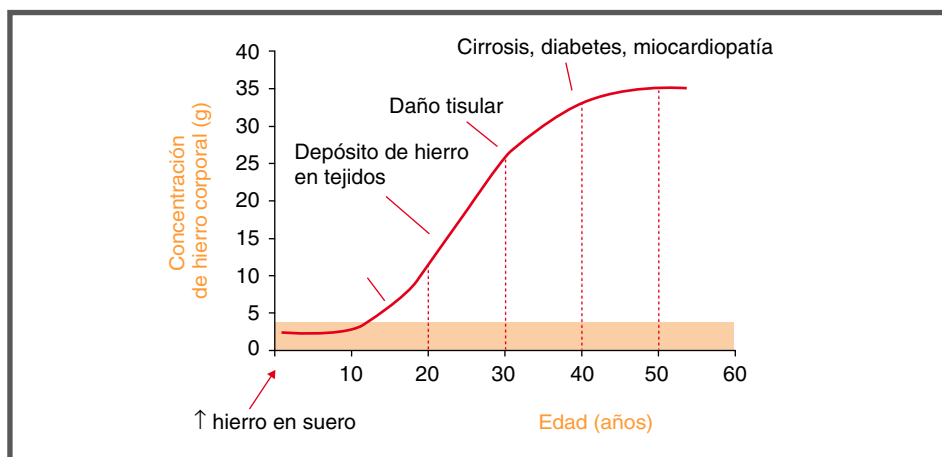


Figura 2. Historia natural de la hemocromatosis hereditaria.

Si la enfermedad no se detecta a tiempo el hierro se acumula progresivamente en los tejidos y produce un daño irreversible en múltiples órganos. Esto da lugar a la aparición de artritis, cirrosis y eventualmente cáncer de hígado, diabetes mellitus por el daño pancreático, arritmias y signos de insuficiencia cardíaca, impotencia, hipotiroidismo y oscurecimiento de la piel.

¿Cuál es el riesgo familiar de padecer una hemocromatosis hereditaria?

El riesgo de heredar la hemocromatosis aumenta con el número de familiares con HH y con el parentesco que tengan con el paciente (Tabla 1).

¿Cómo se diagnostica la hemocromatosis hereditaria?

La sospecha de HH debe plantearse en los familiares de primer grado (hermanos, padres e hijos) de pacientes portadores de la enfermedad y en personas que presenten alteraciones en los paráme-

Tabla 1. Transmisión de la hemocromatosis hereditaria

Familiares con hemocromatosis	Posibilidades de heredar 2 copias de la mutación del gen HFE en población de raza blanca
Ninguno (población general)	1 de cada 200-1.400 (en función de la región geográfica) o 0,5-0,07%
Tíos, tías, primos	Menos de 1 en 60 o menos del 2%
Uno de los padres, pero no los hermanos	1 en 20 o 5%
Hermanos, pero no los padres	1 en 4 o 25%
Hermanos y uno de los padres	1 en 2 o 50%
Ambos padres	1 en 1 o 100%

tros analíticos del metabolismo del hierro (sobrecarga férrica), concretamente, la elevación repetida del índice de saturación de transferrina (superior al 45%), acompañada o no de un aumento de la ferritina en el suero ($> 200 \mu\text{g/l}$ en menores de 18 años y mujeres o $> 300 \mu\text{g/l}$ en hombres).

El descubrimiento del gen HFE en 1996 y de las mutaciones C282Y y H63D ha supuesto un gran avance para el diagnóstico de la HH. La introducción de la prueba genética (análisis del ADN en una muestra de sangre periférica) que incluye ambas mutaciones permite confirmar la existencia de la enfermedad sin necesidad de recurrir a la biopsia hepática en una proporción elevada de pacientes.

En los pacientes con sospecha clínica de la enfermedad pero que no tienen las mutaciones del gen HFE, y en aquellos que presentan alteraciones en las pruebas hepáticas es necesaria todavía la realización de una biopsia hepática (obtención de un fragmento de hígado mediante punción con aguja fina, para su análisis al microscopio). Esta prueba permite confirmar el diagnóstico y conocer el estado evolutivo y el pronóstico de la enfermedad.

¿Cómo se trata la hemocromatosis hereditaria?

El tratamiento es sencillo, rápido y barato. Consiste en la extracción de sangre mediante flebotomías o sangrías (el mismo procedimiento que el utilizado en donantes de sangre) (Fig. 3). Como se ha señalado anteriormente, no todos los pacientes portadores de la alteración genética típica de HH desarrollan la enfermedad, por lo que el tratamiento se plantea cuando existen signos de sobrecarga de hierro en una analítica de sangre. No obstante, a los portadores de las mutaciones del gen HFE que no presentan alteraciones clínicas ni analíticas se les puede recomendar que se hagan donantes de sangre.

Habitualmente se extraen entre 400 y 500 ml de sangre en cada sangría (ello supone la eliminación de entre 200 y 250 mg de hierro en cada extracción), con una periodicidad semanal o quincenal. Esta pauta se mantiene hasta que la ferritina en el suero desciende por debajo de $50 \mu\text{g/l}$. Como control del tratamiento debe realizarse un análisis de sangre para conocer el valor del hematocrito o de la hemoglobina sérica antes de cada sangría, es aconsejable determinar los

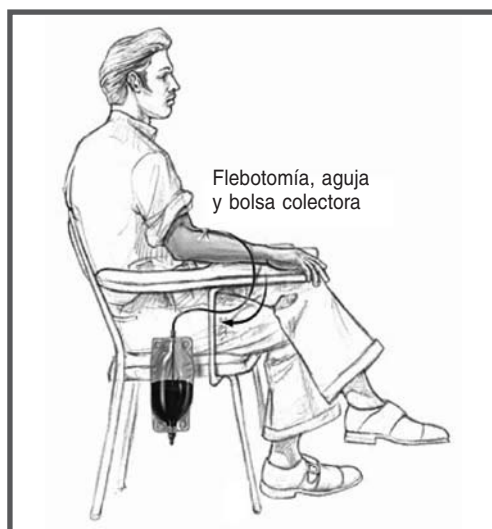


Figura 3.

niveles de ferritina en el suero únicamente cada 10 o 12 flebotomías. Posteriormente, deben realizarse sangrías cada 3 o 6 meses para mantener los niveles de ferritina plasmática dentro de los márgenes citados. En principio, este régimen debe mantenerse durante toda la vida.

Como medidas adicionales puede aconsejarse evitar alimentos ricos en hierro (p. ej. el hígado y la carne roja), los suplementos orales de hierro y suprimir el consumo de alcohol. No es necesario llevar a cabo una dieta estricta pobre en hierro. Debe evitarse, no obstante, el consumo de vitamina C, que favorece la absorción intestinal del hierro. Beber té, por el contrario, es beneficioso ya que disminuye su absorción. Los antiinflamatorios no esteroideos resultan útiles en el tratamiento de la artritis.

El tratamiento con flebotomías es en general bien tolerado y su eficacia es absoluta en cuanto a conseguir la depleción de hierro. Asimismo, es capaz de prevenir la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad, especialmente las que llevan aparejadas disminución de la expectativa de vida (cirrosis, diabetes y cardiopatía). Por lo que respecta a los síntomas, es muy efectivo en eliminar el cansancio y la pigmentación cutánea, mientras que el efecto es menor sobre el dolor de articulaciones, la diabetes, la cardiopatía y la impotencia. La cirrosis, por su condición de lesión irreversible, no remite con las sangrías, pero el tratamiento disminuye el riesgo de sus complicaciones.

Una minoría de los pacientes no tolera las sangrías (generalmente por tener un mal acceso a las venas de los brazos). En estos casos existe la posibilidad de tratamiento con fármacos que se unen al hierro en la sangre (quelantes). El único quelante disponible actualmente en el mercado, denominado deferroxiamina (Desferal®), tiene el inconveniente de que se tiene que administrar en perfusión por vía subcutánea durante 5-7 horas, al menos 5 días a la semana, lo que condiciona una mala calidad de vida. Actualmente, está siendo evaluado un nuevo quelante del hierro (Deferasirox) que tiene la ventaja de administrarse por vía oral. Estudios recientes han constatado que es muy eficaz para eliminar el exceso de hierro con muy buena tolerancia y escasos efectos adversos. Este fármaco todavía no está comercializado en España.

Enfermedad de Wilson

¿En qué consiste la enfermedad de Wilson?

La enfermedad de Wilson se debe al acúmulo excesivo de cobre en el organismo, lo que produce alteraciones en el hígado y en el sistema nervioso, sobre todo.

En la dieta se ingieren habitualmente de 1,5 a 5 mg al día de cobre. El 50% de este cobre se absorbe en el intestino delgado y se transporta al hígado, donde se utiliza una parte del mismo, otra parte se transporta a la sangre unido a una proteína llamada apoceruloplasmina, con lo que se forma la ceruloplasmina, y otra parte se elimina por la bilis. En la enfermedad de Wilson se altera la síntesis de una proteína de las células hepáticas responsable del transporte del cobre, por lo que disminuye la eliminación del cobre por la bilis y la unión del cobre a la apoceruloplasmina. El cobre se acumula en el hígado y finalmente se libera dañando el cerebro, los riñones y la córnea.

Importancia de la enfermedad de Wilson en España

La enfermedad de Wilson es una enfermedad rara. En todo el mundo afecta aproximadamente a 30 personas por cada millón de habitantes. Se estima que en España hay aproximadamente 200 personas con esta enfermedad.

Importancia del estudio genético en la enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una enfermedad hereditaria, autosómica y recesiva; es decir, para sufrir la enfermedad hay que recibir la alteración genética que predispone a la enfermedad tanto del padre como de la madre. El gen relacionado con esta enfermedad se llama ATP7B o WND y se encuentra en el cromosoma 13. El principal problema para el diagnóstico genético en esta enfermedad estriba en que se han descrito más de 200 mutaciones de este gen, de forma que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad son heterocigotos compuestos (es decir, la alteración genética heredada de la madre y la heredada del padre son distintas). Estudiar todas las posibles mutaciones del gen en cada paciente sería muy costoso. En algunas zonas geográficas, alguna de las mutaciones es más frecuente, por ejemplo en las Islas Canarias es frecuente la mutación L708P. Por tanto, el diagnóstico genético puede ser útil para estudiar a los familiares de una persona con esta enfermedad cuando se conoce cuál es la alteración genética que presenta.

Las pacientes con enfermedad de Wilson tienen una fertilidad normal. El riesgo de que una mujer con enfermedad de Wilson tenga un hijo con la misma enfermedad es de 1/200 en caso de que no exista consanguinidad con el padre.

¿Cómo se manifiesta la enfermedad de Wilson?

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson presentan los primeros síntomas de la enfermedad entre los 5 y 25 años de edad. Las manifestaciones más importantes son las hepáticas (esteatosis, hepatitis, cirrosis o fallo hepático agudo) y las neuropsiquiátricas (alteraciones en el habla, temblor, alteraciones en la movilidad –como disquinesia, rigidez o ataxia–, irritabilidad, depresión o déficit cognitivo). También pueden producirse alteraciones oculares, renales, hematólogicas u osteoarticulares.

¿Cómo se diagnostica la enfermedad de Wilson?

El diagnóstico se basa en la detección de un aumento de la eliminación de cobre en la orina, el hallazgo de niveles bajos de ceruloplasmina (aunque en un 10-20% de los casos pueden ser normales) y el hallazgo de un anillo con una pigmentación especial en la córnea denominado anillo de Kayser-Fleischer. En los casos dudosos puede ser útil estudiar la eliminación de cobre en la orina tras la administración de D-penicilamina (un medicamento que favorece la eliminación de cobre). La prueba más específica es la cuantificación de cobre en el hígado, pero esta prueba requiere realizar una biopsia hepática.

¿Cómo se trata la enfermedad de Wilson?

Dieta. Deben evitarse el hígado y los crustáceos, así como los suplementos vitamínicos que contengan cobre. Algunos autores recomiendan eliminar también otros alimentos ricos en cobre, como el chocolate, las nueces o los champiñones. En caso de que se requieran suplementos nutricionales, debe evitarse que su contenido de cobre sea mayor de 1,5 mg al día. En algunos sitios, el agua puede tener cobre por las cañerías; idóneamente debería estudiarse y comprobar que la concentración de cobre en el agua sea menor de 0,1 ppm).

Medicamentos. El medicamento más utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Wilson es la D-penicilamina (Cupripen). Este medicamento aumenta la eliminación urinaria de cobre.

Debe tomarse una hora antes de las comidas o dos horas después de las mismas. Cuando se toma este medicamento debe tomarse también piridoxina (vitamina B6) para evitar déficit de la misma. Los pacientes que están en tratamiento con D-penicilamina deben realizar controles analíticos con cierta frecuencia por la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios y para comprobar su eficacia. Su principal inconveniente es que puede empeorar la sintomatología neurológica al inicio del tratamiento en la mitad de los casos. Una vez iniciado el tratamiento debe mantenerse de por vida, ya que su interrupción puede causar fallo hepático agudo.

La trientina (Spyrine) aún no está comercializada en España. Su modo de administración es igual que el de la D-penicilamina, pero produce un empeoramiento de la sintomatología neurológica menos frecuentemente (en un 20% de los casos).

El acetato o el sulfato de cinc estimulan la síntesis de la metalotioneina, que se une al cobre en las células intestinales y el hígado, con lo que evita su toxicidad. No aumentan la eliminación urinaria de cobre. Se administran media hora antes de las comidas. El tetratiomolibdato, que aún no está comercializado, se une al cobre en el tubo digestivo y evita su absorción. Al igual que el cinc, tiene la ventaja de que no empeora la sintomatología neurológica.

Trasplante hepático. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada (fallo hepático agudo o cirrosis avanzada) el trasplante hepático puede estar indicado. La supervivencia después del trasplante hepático en los pacientes con enfermedad de Wilson es similar a la que tienen los pacientes trasplantados por otras causas. Después del trasplante se corrige la enfermedad, por lo que ya no es necesario mantener el tratamiento. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada debe contraindicarse el alcohol.

Déficit de alfa-1-antitripsina

¿En qué consiste el déficit de alfa-1-antitripsina?

El déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad hereditaria frecuente en la que ciertas alteraciones en la alfa-1-antitripsina hacen que los niveles en la sangre de esta proteína estén disminuidos. Las manifestaciones de la enfermedad son fundamentalmente respiratorias y hepáticas.

La proteína alfa-1-antitripsina se sintetiza en el hígado y se libera a la sangre. Su función es la de inhibir la acción de una enzima de los leucocitos denominada elastasa. La elastasa, cuya actividad puede aumentar con el tabaco, puede destruir el tejido pulmonar.

En los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina, la proteína anómala queda retenida en el hígado y tiene menor actividad frente a la elastasa. La falta de actividad anti-elastasa produce enfermedad pulmonar (fundamentalmente el enfisema) y el acúmulo en el hígado puede producir enfermedad hepática.

¿Cuál es la situación del déficit de alfa-1-antitripsina en España?

El déficit de alfa-1-antitripsina es la enfermedad metabólica hepática más frecuente en la población general. Afecta aproximadamente a uno de cada 2.000 nacidos vivos. Se estima que la forma más grave de la enfermedad (PIZZ) afecta a unas 8.000 personas en España y las formas más leves probablemente al menos a 300.000 personas.

¿Cómo se transmite el déficit de alfa-1-antitripsina?

El déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad de herencia codominante, es decir, se expresa la herencia de ambos progenitores. Así pues, si uno de ellos transmite la alteración genética, se produce un déficit parcial. Para que se produzca un déficit importante es necesario heredar el rasgo genético de ambos. Los tres tipos más frecuentes de alfa-1-antitripsina son M (normal), S (déficit parcial, es decir, los niveles de alfa-1-antitripsina que se alcanzan son un 50 y un 60% de los esperables con la forma M) y Z (déficit prácticamente absoluto, es decir los niveles de alfa-1-antitripsina en sangre son prácticamente nulos). Entre un 10 y un 25% de los españoles son portadores de la forma S y aproximadamente un 1,5% lo son de la forma Z. La forma más grave de la enfermedad es la que combina doblemente la forma Z (ZZ); también se puede producir enfermedad hepática y pulmonar en pacientes con MZ y SZ.

¿Cómo se manifiesta el déficit de alfa-1-antitripsina?

Las manifestaciones más importantes del déficit de alfa-1-antitripsina son las pulmonares: enfisema (que característicamente se produce en la cuarta o quinta década de la vida), bronquiectasias y asma en adultos. El riesgo de enfermedad pulmonar es del 80-100% en las personas con ZZ y del 20-50% en las personas con SZ.

Las manifestaciones hepáticas del déficit de alfa-1-antitripsina son hepatitis crónica, cirrosis (hasta en un 40% de las personas con ZZ en edad avanzada) y hepatocarcinoma. En niños, se puede producir una hepatitis neonatal (un 50% de los recién nacidos con ZZ tienen alteraciones de las pruebas hepáticas, aunque solo un 16% sufre una hepatitis neonatal). En las personas con fenotipo MZ la hepatitis neonatal es menos frecuente. Otra manifestación hepática en los niños es la cirrosis juvenil, que es más frecuente en aquellos que tuvieron hepatitis neonatal.

¿Cómo se diagnostica el déficit de alfa-1-antitripsina?

El estudio de la alfa-1-antitripsina no se basa habitualmente en el genotipo (estudio de las alteraciones genéticas) sino en el fenotipo (análisis de la concentración y de las características de la proteína que se detecta en la sangre). El estudio genético solo es útil cuando existen dudas o en los portadores de alteraciones genéticas raras.

¿Cómo se trata el déficit de alfa-1-antitripsina?

El tratamiento de la enfermedad pulmonar por déficit de alfa-1-antitripsina se basa en el tratamiento convencional del enfisema y en evitar el tabaco, que puede aumentar la velocidad a la que se desarrolla el enfisema. Además, se puede administrar alfa-1-antitripsina de plasma de donantes, lo cual puede enlentecer la velocidad de deterioro de la función pulmonar y disminuir la mortalidad. Las dos formas comercializadas de alfa-1-antitripsina son Prolastin (laboratorios Bayer) y Trypsone (laboratorios Grifols). En algunos pacientes con enfisema avanzado puede estar indicado el trasplante pulmonar.

En cuanto a la enfermedad hepática, debe evitarse el consumo de alcohol porque aumenta la velocidad de desarrollo de la cirrosis. El trasplante hepático puede estar indicado en niños con hepatitis neonatal o cuando se desarrolla una cirrosis o hepatocarcinoma.

Decálogo de consejos para el paciente

Hemocromatosis hereditaria

- ▶ Los padres, hermanos e hijos (entre los 20 y 30 años de edad) de pacientes con HH deben ser estudiados para saber si son portadores de las mutaciones HFE y si tienen signos de sobrecarga férrica.
- ▶ La sobrecarga de hierro no es sinónimo de HH: si usted tiene elevados los parámetros del hierro en la sangre puede ser debido a otras causas (alcoholismo, inflamación, tumores, etc.), por lo que debe ser estudiado por su médico.
- ▶ La sangre de pacientes con hemocromatosis hereditaria puede ser utilizada para donación si no existe otra contraindicación. Se recomienda que los portadores de mutaciones HFE sin signos ni síntomas de la enfermedad se hagan donantes de sangre.
- ▶ En pacientes con HH y síntomas o signos analíticos de sobrecarga férrica debe iniciarse el tratamiento con sangrías, que debe mantenerse toda la vida.
- ▶ Se recomienda evitar en lo posible los alimentos ricos en hierro (carnes rojas y marisco), el alcohol y la vitamina C. Por el contrario, el té puede ser beneficioso al evitar la absorción de hierro.

Enfermedad de Wilson

- ▶ Evitar el hígado y los crustáceos.
- ▶ Si existe enfermedad hepática, evitar el alcohol.
- ▶ Deben realizarse controles periódicos para controlar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento.
- ▶ El tratamiento debe realizarse toda la vida, debido al riesgo de insuficiencia hepática aguda si se abandona.
- ▶ Los familiares en primer grado de una persona con enfermedad de Wilson deben estudiarse, sobre todo los más jóvenes.
- ▶ En caso de embarazo, deben realizarse controles médicos estrictos.

Déficit de alfa-1-antitripsina

- ▶ Evitar el tabaco.
- ▶ Evitar el alcohol.
- ▶ Estudio fenotípico en familiares de primer grado.
- ▶ Controles periódicos de la función respiratoria y hepática.
- ▶ Tratamiento con alfa-1-antitripsina en infusión en caso de enfisema.

Páginas web recomendadas

Hemocromatosis hereditaria

- ▶ www.hepatonet.com/formacion/expertos5.php#4
- ▶ aesculapius.iespana.es/
- ▶ www.geocities.com/HotSprings/Villa/1284/
- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/hemochromatosis.html

Enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina

Páginas en español

- ▶ www.aeeh.org (página de la Asociación Española para el Estudio del Hígado)
- ▶ www.separ.es (página de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio)
- ▶ www.wikipedia.org
- ▶ www.enfermedadewilson.org
- ▶ www.alfa1.org
- ▶ www.gastroinf.com

Páginas en inglés

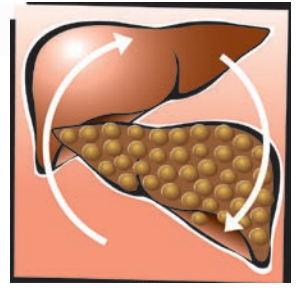
- ▶ www.easl.ch (página de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado)
- ▶ www.aasld.org (página de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas)
- ▶ www.eurowilson.org
- ▶ www.alphaoneregistry.org

Cirrosis hepática

José Aguilar Reina¹ y Javier García-Samaniego Rey²

¹Sección de Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

²Unidad de Hepatología, Hospital Carlos III, Madrid



¿Qué es la cirrosis?

El término cirrosis procede del griego y significa duro. La aplicación de dicho nombre a esta enfermedad se debe a que los médicos antiguos se percataron del aumento de la consistencia del hígado. Posteriormente se fue conociendo que la dureza del órgano se produce debido a una alteración que es fundamental para que se desarrolle la cirrosis: la fibrosis hepática, responsable de todas las alteraciones ligadas a esta enfermedad. Esta fibrosis consiste en el depósito en el hígado de colágeno, el mismo material que se produce en las cicatrices y, para que se pueda hacer el diagnóstico de cirrosis, tiene que tener unas características concretas: que delimite nódulos, es decir, que aisle áreas de tejido hepático, alterando la arquitectura del órgano y dificultando la relación entre los hepatocitos y los finos vasos sanguíneos a través de los cuales ejercen su función de síntesis y depuración y también con los que le aportan su nutrición. De modo esquemático, la fibrosis forma algo parecido a una red tridimensional dentro del hígado, en la que las cuerdas de la red serían la fibrosis y las áreas que quedan entre las mismas los nódulos de células que regeneran dentro del mismo. Esta alteración se denomina «nódulo de regeneración» y es la característica que permite establecer el diagnóstico de cirrosis. Existen otras alteraciones hepáticas con fibrosis que no cumplen con esta condición de formar nódulos de regeneración, que no son cirrosis.

El hígado recibe la sangre venosa que procede de los órganos abdominales, y que contiene los componentes de la absorción de los alimentos y residuos del funcionamiento de dichas vísceras. En la figura 1 se representa cómo esta sangre, coleccionada por diversas venas que confluyen finalmente en la vena porta, entra en el hígado, a través del cual pasa con facilidad y, ya depurada y, por otra parte, enriquecida con sustancias sintetizadas por los hepatocitos, sale por las llamadas venas suprahepáticas en dirección al corazón. En el hígado cirrótico, como se observa en la misma figura, la red de fibrosis dificulta el paso de sangre a través del órgano y aumenta la presión en el interior de la vena porta (hipertensión portal). Esta se dilata y aparecen nuevas vías alternativas por las que una parte de la sangre llegará al corazón sin pasar por el hígado. Estos dos factores, la distorsión de la circulación sanguínea dentro del hígado y la hipertensión portal, son fundamentales en el desarrollo de los síntomas y complicaciones de la cirrosis hepática, y su causa desencadenante es la fibrosis.

Causas

La fibrosis hepática aparece como consecuencia de fenómenos inflamatorios y de destrucción de los hepatocitos, que se presentan de forma activa y de modo crónico. La fibrosis se inicia

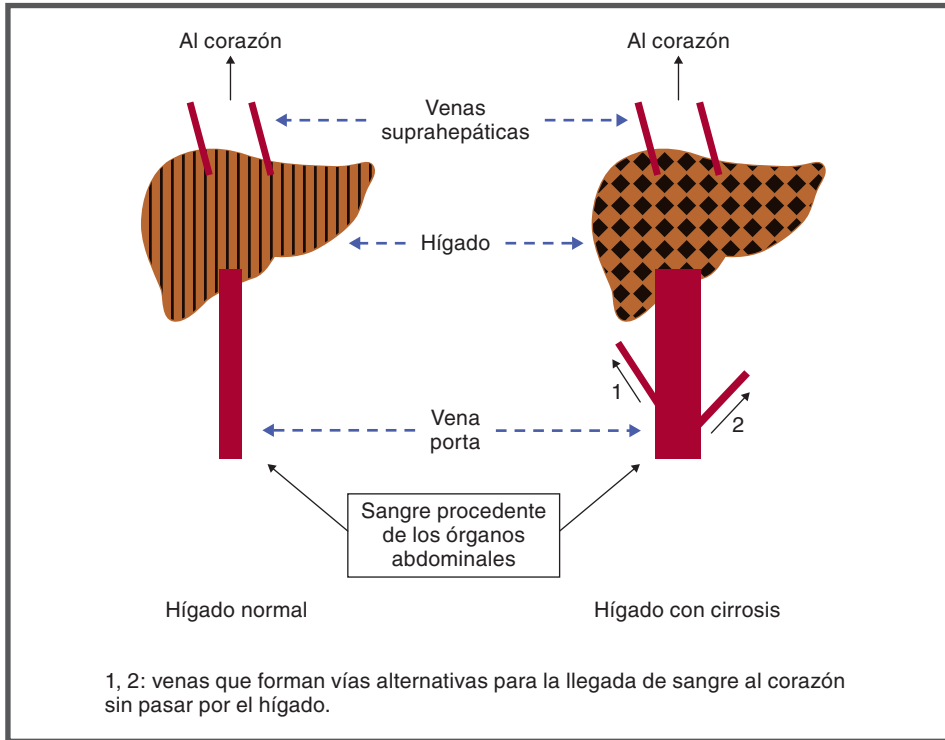


Figura 1. Modificaciones producidas por la cirrosis hepática en la circulación de la sangre en el área portal.

como tractos independientes y, paulatinamente, se van uniendo y van delimitando los citados nódulos de regeneración al formar la red descrita. Si se elimina la causa de la agresión al hígado, antes de llegar a la fase nodular, se puede impedir el desarrollo de cirrosis, aunque pueden quedar restos de fibrosis como secuela del proceso inflamatorio anterior.

Las causas de la cirrosis hepática son muy variadas (en la tabla 1 se relacionan las más frecuentes) y algunas de ellas (alcohol, infección crónica por virus de las hepatitis B o C) afectan a un número elevado de la población española, en la que el 2% tendría una cirrosis hepática según estimaciones que no suponen un recuento exacto de los casos. La cirrosis hepática es la causa de la gran mayoría de los trasplantes de hígado. La cirrosis causada por las alteraciones hepáticas relacionadas con la obesidad, rara hasta ahora, está aumentando, y se espera que siga esta tendencia, debido al incremento del número de personas con sobrepeso. Cada una de las causas relacionadas en la figura 1, a través de mecanismos muy diferentes (véase otros capítulos), terminan provocando dentro del hígado los fenómenos inflamatorios que desencadenan la formación de fibrosis como elemento común que llevará a la cirrosis, independientemente de la causa inicial. Sin embargo, no todos los pacientes en los que persista de modo continuado alguno de los factores contenidos en la figura 1 llegarán a tener cirrosis, ya que la formación de fibrosis también está influida por características genéticas, conocidas pero todavía no definidas como para hacer un pronóstico individualizado en cada persona. Por otra parte, la presencia si-

Tabla 1. Cirrosis hepática: causas

Alcohol	
Hepatitis B, hepatitis B+D	
Hepatitis C	
Autoinmunidad	Hepatitis autoinmunitaria
	Enfermedades hepáticas colostásicas
Hereditarias	Hemocromatosis (por acúmulo de hierro)
	Enfermedad de Wilson (por acúmulo de cobre)
	Déficit de alfa-1-antitripsina
Metabólicas	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
Otras	Medicamentos, obstrucción crónica de la vía biliar o vascular

multánea de más de un factor capaz de producir una cirrosis hepática aumenta la probabilidad de que esta se desarrolle, de ahí la necesidad de evitar el consumo de alcohol o el sobrepeso en todos los pacientes que presentan una enfermedad hepática.

Clínica

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar una o varias complicaciones propias de esta enfermedad (véase otros capítulos), en cuyo caso la enfermedad está descompensada; si no, se trata de cirrosis compensada, que es la que trataremos aquí.

Mientras se encuentre compensada, los pacientes pueden no presentar ningún síntoma, y esta fase puede durar años. Se trata del intervalo que hay entre la formación de los nódulos de regeneración y el progresivo aumento de la presión portal, que tiene lugar de manera paulatina, así como de la desorganización de la estructura del tejido hepático con el consiguiente daño de los hepatocitos y de su función. Aunque estos mecanismos ya se hayan establecido, las complicaciones no tendrán lugar hasta que se produzca el primer fallo con repercusión clínica. En esta fase hay un importante número de pacientes que todavía no han sido diagnosticados, y los procedimientos que llevan a la identificación de la alteración hepática se inician como consecuencia de signos físicos o analíticos encontrados con motivo de consultas por otras enfermedades o en revisiones médicas periódicas, como las de los servicios médicos de empresa. Los datos que pondrán al médico sobre aviso se relacionan con las diferentes alteraciones fundamentales que se han descrito al principio y pueden presentarse aislados o asociados entre ellos:

- Actividad inflamatoria en el tejido hepático: aumento del nivel de transaminasas (GOT y GPT) en el suero.
- Fibrosis hepática: aumento de la consistencia del hígado, con o sin incremento de su tamaño. También da lugar, cuando la fibrosis es muy intensa, a signos identificables en la ecografía.
- Fallo de función celular del hepatocito: déficit de síntesis con descenso del nivel de albúmina y otras proteínas del plasma (que puede determinar pérdida de masa muscular) y de factores de coagulación (protrombina), que junto al descenso de plaquetas son responsables de la tendencia a sangrar que pueden llegar a tener los pacientes con cirrosis. También alteraciones de niveles de algunas hormonas y aumento del nivel de bilirrubina en plasma.

- Fallo en la función de depuración: aumento de la gammaglobulina en plasma, episodios de fiebre de origen desconocido, infecciones bacterianas frecuentes. Por otra parte, niveles elevados de sustancias con actividad biológica que se destruyen en el hígado o se preparan para su eliminación y que se relacionan, entre otros, con signos de fácil observación, como enrojecimiento de las palmas de las manos o aparición en la piel de arañas vasculares (formaciones de color rojo formadas por vasos muy finos cuya distribución recuerda el aspecto de una araña). Aunque estas dos últimas alteraciones harán sospechar la posibilidad de enfermedad hepática, pueden aparecer en otras circunstancias, e incluso en sujetos sin enfermedad alguna.
- Hipertensión portal: descenso del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. En la exploración física será la responsable de encontrar un aumento de tamaño del bazo y del aumento de venas en la pared del abdomen.

Mientras no hay una profunda alteración de la función hepática es poco frecuente que los pacientes tengan falta de apetito o cansancio fácil.

Todos los signos descritos pueden aparecer como hallazgos únicos o formando combinaciones de algunos o de todos ellos.

¿Cómo se diagnostica?

En la fase de compensación, cualquiera de los signos físicos o analíticos citados en el apartado anterior harán necesario investigar si el paciente tiene una enfermedad hepática crónica y, a partir de ahí, se podrá llegar al diagnóstico de cirrosis en el caso de que esta sea la circunstancia. Como se ha descrito al principio solo se puede asegurar que el paciente tiene una cirrosis hepática establecida mediante comprobación de que hay nódulos de regeneración, y esto, por ahora, solo es posible mediante la obtención de la biopsia hepática. En los casos en que el único hallazgo consista en un aumento mantenido del nivel de transaminasas (lo que es frecuente) la biopsia será necesaria si se quiere conocer con exactitud en qué estadio se encuentra la alteración del hígado y, en todo caso, deberá hacerse teniendo en cuenta qué beneficio obtiene el paciente de dicho conocimiento y previa información adecuada. Cuando aparecen simultáneamente varios de los signos descritos, el diagnóstico, aunque indirecto, puede ser establecido con más fiabilidad, especialmente si en la ecografía se encuentra una modificación de las características del hígado y signos de hipertensión portal.

Por tanto, en el diagnóstico de la cirrosis hepática está implicada una serie de técnicas analíticas y de imagen (sobre todo la ecografía, otras en caso necesario) y, si se considera oportuno, la biopsia hepática o algunos de los procedimientos alternativos a esta que están actualmente en fase de validación. Complementariamente, y para identificar la causa, se recurre a estudios serológicos, inmunológicos, genéticos, de contenido de ciertos metales en el hígado, etc., que se describen en los capítulos correspondientes.

Por otra parte, algunos de los datos clínicos y analíticos que se han citado sirven para calcular, mediante diferentes fórmulas, el estadio en que se encuentra la cirrosis y el riesgo de desarrollar complicaciones. Todo ello después de una cuidadosa historia clínica y una detenida exploración física del paciente, que permiten valorar de modo adecuado cada uno de los signos encontrados.

Tratamiento de la cirrosis hepática

Desde un punto de vista clínico la cirrosis puede clasificarse en compensada y descompensada. El término «cirrosis compensada» se emplea cuando la enfermedad no ha originado ninguna

de sus complicaciones. Anteriormente hemos mencionado que las principales consecuencias de la cirrosis son el desarrollo de insuficiencia hepática y la aparición de hipertensión portal. Las descompensaciones de la cirrosis tienen mucho que ver con estos dos fenómenos y básicamente comprenden la aparición de ascitis (acumulación anormal de líquido en la cavidad abdominal), hemorragia digestiva provocada por la rotura de varices en el esófago o en el estómago, encefalopatía hepática (trastorno neuro-psiquiátrico producido por la depuración insuficiente, a su paso por el hígado, de las sustancias con alto contenido en nitrógeno procedentes de los procesos de digestión y absorción de los nutrientes) e ictericia. Otras complicaciones incluyen la malnutrición, el desarrollo de infecciones bacterianas y la aparición de cáncer de hígado. Los mecanismos implicados en el desarrollo de estas complicaciones y su tratamiento se abordan específicamente en otros capítulos del libro, por lo que a continuación vamos a tratar los aspectos terapéuticos más relevantes para el día a día de los enfermos con cirrosis que no han experimentado descompensaciones.

Vivir con una cirrosis compensada

Como ya se ha mencionado, la cirrosis hepática compensada no destaca por su expresividad clínica. Muchos pacientes permanecen con pocos o ningún síntoma durante periodos prolongados de tiempo y en muchas ocasiones refieren únicamente manifestaciones inespecíficas como cansancio o disminución del apetito. Por esta razón, la actividad laboral de los enfermos con cirrosis puede ser normal y en muchos casos no habrá limitaciones para el desempeño de los quehaceres habituales. En otros, la presencia de cansancio (fatiga, astenia) crónico puede conducir a una disminución del rendimiento laboral. El pronóstico de la cirrosis hepática compensada es bastante bueno y la literatura médica recoge supervivencias muy prolongadas, que alcanzan el 90% a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad. En la actualidad no se dispone de fármacos antifibróticos que puedan interrumpir o revertir el proceso de fibrosis, pero se están realizando estudios clínicos con diversos medicamentos. Uno de los más investigados en el pasado, la colchicina, empleada para el tratamiento de la gota, no demostró resultados concluyentes. Con todo, los enfermos deben tener presente que si no se producen descompensaciones tienen una expectativa de vida larga y en muchos casos sin deterioro de su calidad. Por el contrario, la aparición de descompensaciones ensombrece el pronóstico y disminuye considerablemente la supervivencia. Es en este momento cuando el especialista debe considerar la indicación de realizar un trasplante hepático a corto o medio plazo según los casos.

Medidas generales

Nutrición

Como regla general los pacientes con cirrosis hepática compensada deben seguir una dieta normal. Esto no quiere decir que deba minusvalorarse el papel de la dieta –como ocurre en el resto de las enfermedades– en la atención a los enfermos con cirrosis. No se deben introducir restricciones absolutas de alimentos y eso incluye abandonar prohibiciones, hoy en día obsoletas por su falta de fundamento científico, como la supresión de las grasas o el chocolate, muy arraigadas en el acervo popular. Es muy importante, sin embargo, que los pacientes eviten absolutamente el consumo de bebidas alcohólicas de cualquier tipo. El aporte de proteínas no se debe reducir salvo en determinadas circunstancias, como en el seno de una encefalopatía hepática

Tabla 2. Fármacos con riesgo de efectos indeseables y/o desarrollo de descompensaciones

Antiinflamatorios no esteroideos
Antibióticos aminoglucósidos
Sedantes (benzodiacepinas, neurolépticos)
Anticoagulantes
Fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina)
Anticonceptivos
Antiepilépticos (fenitoína)

aguda, que por otro lado solo en contadas ocasiones es desencadenada por una dieta rica en proteínas. Por otra parte, y a pesar de que la restricción absoluta de la sal es muy difícil de llevar a cabo en una dieta sistemática y por lo tanto es una medida poco realista, los pacientes deben mentalizarse para restringir en la medida de lo posible el consumo de sal y evitar los alimentos particularmente ricos en sodio. Por consiguiente, la nutrición de los enfermos con cirrosis debe incluir los principios generales de una alimentación saludable y bien equilibrada que incluye las medidas siguientes:

- Aporte calórico adecuado (aproximadamente 35 kcal por kg de peso corporal/día).
- Evitar el consumo de alcohol.
- Ingesta adecuada de proteínas (1,2-1,5 gr por kg de peso corporal/día).
- Aporte adecuado de fibra.
- Ejercicio físico moderado regularmente.
- Suplementos vitamínicos y minerales (folato, cinc, etc.)

La consulta especializada con médicos expertos en nutrición no es necesaria en la mayoría de los casos a menos que aparezcan signos evidentes de desnutrición (pérdida marcada de la masa muscular y del tejido adiposo subcutáneo), infrecuentes en los enfermos con cirrosis compensada.

Uso de fármacos

El hígado interviene en el metabolismo y eliminación de numerosas sustancias, entre ellas muchos medicamentos, y los pacientes con enfermedades del hígado deben tener presente que pueden experimentar respuestas anómalas a la administración de cualquier fármaco. Es obligatorio que dichos pacientes se convenzan de la inconveniencia de practicar la automedicación y el consumo de medicamentos sin la indicación y el conocimiento expreso de su médico. Como norma general, los hepatólogos utilizamos los fármacos mejor conocidos –y en consecuencia más seguros– por su escasa toxicidad para el hígado y evitamos aquellos que provocan alteraciones ante la disminución de la función hepática. Se conocen algunos fármacos (Tabla 2) cuya administración en el enfermo con hepatopatía puede ocasionar efectos indeseables (toxicidad renal, riesgo de hemorragias, encefalopatía hepática, etc.) y su empleo debe evitarse en la medida de lo posible o administrarse bajo estrecho control médico si su uso es imprescindible. Como ejemplos deben evitarse los antiinflamatorios no esteroideos por el riesgo de provocar disfunción renal y retención de líquidos que pueden desembocar en una descompensación ascítica. La aspirina debe ser igualmente evitada, en parte por su analogía química con los antiinflamatorios y

en parte por su acción de antiagregación plaquetaria que puede facilitar la aparición de hemorragias. Como alternativa puede utilizarse el paracetamol en una dosis que no supere los 3-4 gr/día. A pesar de la toxicidad hepática inherente al paracetamol cuando se utiliza en dosis muy elevadas sin finalidad terapéutica, este fármaco es el analgésico de elección en los pacientes cirróticos con y sin descompensaciones. El empleo de sedantes debe igualmente desaconsejarse porque estos fármacos son metabolizados en gran parte en el hígado y existe el riesgo de que provoquen un efecto excesivo. Además, los sedantes pueden precipitar la aparición de un episodio de encefalopatía hepática. En caso de necesidad se recomienda el uso de oxacepam o lormetacepam y siempre bajo estricto control médico. Por último, debe evitarse el uso de los denominados protectores hepáticos porque ninguno ha demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad o en la prevención de sus complicaciones. Otro tanto cabe decir de los tratamientos de la medicina alternativa, fundamentalmente a base de hierbas medicinales, porque en la actualidad no se dispone de datos concluyentes que apoyen su uso.

Todos los pacientes deberían recibir la pauta de vacunación frente a los virus de las hepatitis A y B (esta última con la lógica excepción de los enfermos en los que la causa de la cirrosis sea la infección por el virus B). La infección aguda por cualquiera de estos agentes puede empeorar gravemente el curso evolutivo de la enfermedad hepática.

Cirugía

Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo quirúrgico más elevado que la población general. El incremento del riesgo se correlaciona estrechamente con el grado de función hepática. En los pacientes con cirrosis compensada el riesgo es por lo tanto inferior al de aquellos con estadios avanzados de la enfermedad. Antes de indicar cualquier intervención quirúrgica, especialmente si se trata de cirugía abdominal, el riesgo debe evaluarse conjuntamente por el hepatólogo, el cirujano y el anestesiista.

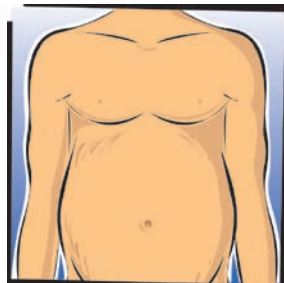
Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La cirrosis es una enfermedad crónica del hígado que puede permanecer compensada durante periodos prolongados de tiempo. En ausencia de descompensaciones el pronóstico es relativamente bueno y la expectativa de vida es prolongada.
- ▶ Los pacientes deben acudir regularmente a la consulta del hepatólogo –con la periodicidad que él establezca– y seguir escrupulosamente todas sus indicaciones.
- ▶ Se debe procurar llevar una vida lo más normal posible. Es el paciente, con ayuda de su médico, quien debe fijar los límites de su actividad laboral y social que no tienen por qué verse menoscabadas en razón del diagnóstico de la enfermedad.
- ▶ Se debe seguir una dieta equilibrada y con el número de calorías apropiado. Es conveniente disminuir el consumo de sal. La prohibición de determinados alimentos no tiene fundamento porque no existen alimentos malos para el hígado. No se debe reducir el aporte de proteínas.
- ▶ Es importante practicar ejercicio físico de forma regular de acuerdo con la edad y condición física. Conviene recordar que el ejercicio retrasa la aparición de atrofia muscular.
- ▶ Se debe evitar el consumo de alcohol en cualquiera de sus formas. El alcohol es un tóxico hepático directo y puede empeorar el curso de la enfermedad.
- ▶ No hay que olvidar que muchos medicamentos se metabolizan en el hígado. Conviene evitar la automedicación y consultar con el especialista cualquier tratamiento farmacológico. Se desaconseja el uso de la aspirina y fármacos antiinflamatorios por el riesgo de disfunción renal y hemorragia.
- ▶ No se deben utilizar medicamentos hepatoprotectores ni hierbas medicinales sin el conocimiento del hepatólogo. Se trata de sustancias que no han demostrado eficacia y en algunos casos pueden resaltar perjudiciales.
- ▶ Se debe recordar que está indicada la administración de la vacuna específica para prevenir la infección por los virus de las hepatitis A y B. Cada paciente debe consultar con el hepatólogo si la vacunación es necesaria en su caso.
- ▶ Además de las descompensaciones de la enfermedad (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía), los enfermos cirróticos tienen un riesgo elevado de contraer infecciones bacterianas. Por ello, deben consultar al especialista cualquier episodio febril para decidir en cada caso el tratamiento antibiótico adecuado.

Páginas web recomendadas

En las siguientes páginas, entre otras, se puede encontrar información relativa a enfermedades hepáticas dirigida a pacientes. Se incluyen páginas en castellano y en inglés.

- ▶ www.cun.es/areadesalud/enfermedades/higado/
- ▶ medlineplus.gov/spanish/
- ▶ www.liverfoundation.org/
- ▶ www.liver.ca/
- ▶ www.britishlivertrust.org.uk/content/links/charities.asp
- ▶ www.aasldonline.org/eweb/DynamicPage.aspx?Site=AASLD3&webcode=patientresources
- ▶ www.fisterra.com/salud
- ▶ www.lavidapordelante.com: cirrosis hepática
- ▶ www.netdoctor.es



Ascitis

Luis Ruiz del Árbol¹ y Pere Ginès²

¹Unidad de Hemodinámica Hepática, Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

²Unidad de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic, Barcelona

La ascitis es la acumulación de líquido en el abdomen. En la mayoría de ocasiones se produce como consecuencia de una enfermedad del hígado, generalmente la cirrosis hepática; sin embargo, puede aparecer también como consecuencia de enfermedades cardíacas, renales, tumores malignos con metástasis en peritoneo (membrana que envuelve los órganos intraabdominales) e infecciones peritoneales (especialmente la tuberculosis). En la mayoría de ocasiones la causa de la ascitis es fácilmente diagnosticada mediante la exploración del paciente por el médico o tras unos análisis rutinarios; sin embargo, a veces el diagnóstico de la causa de la ascitis es difícil, precisando exploraciones dirigidas a observar los órganos intraabdominales y el peritoneo (laparoscopia) y biopsia peritoneal. La cantidad de ascitis varía considerablemente de un paciente a otro. A veces el volumen es tan escaso que sólo se detecta mediante técnicas de imagen como la ecografía o la TC (tomografía axial computarizada); sin embargo, en otras ocasiones pueden acumularse más de 10 l. La ascitis no es clínicamente detectable (por el paciente o el médico) cuando su volumen es inferior a 1-2 l. La ascitis consiste fundamentalmente en una solución de agua, cloruro sódico y otros electrolitos (potasio, bicarbonato) en concentraciones similares al plasma sanguíneo (sangre sin células: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). De hecho, la ascitis no es otra cosa que plasma filtrado en exceso desde los capilares (vasos sanguíneos microscópicos) del hígado y del peritoneo. La concentración de proteínas en líquido ascítico es muy inferior a la del plasma en las enfermedades del hígado. En las enfermedades del corazón, y en las secundarias a enfermedades del peritoneo (metástasis o tuberculosis), por el contrario, la concentración es más alta, aproximándose a la del plasma. La ascitis contiene muy pocas células, la mayoría células mesoteliales que se desprenden del peritoneo; sin embargo, cuando la causa de la ascitis es una infección o un cáncer, aumentan la cantidad de leucocitos y hematíes, y ocasionalmente pueden observarse células cancerosas. Por ello, el análisis del líquido ascítico es una exploración útil para el diagnóstico de un paciente con ascitis. El líquido se obtiene por punción directa del abdomen (paracentesis diagnóstica). No es un procedimiento doloroso y no precisa de anestesia local.

La cirrosis es, de lejos, la causa más frecuente de ascitis. Esta enfermedad es el resultado de un largo proceso patológico (la cirrosis tarda en desarrollarse entre 2-3 décadas) causado por infecciones crónicas por los virus de hepatitis B y C, consumo excesivo de alcohol, depósito de grasa en el hígado, o alteraciones metabólicas hereditarias. La cirrosis se caracteriza por una fibrosis (tejido similar al de las cicatrices de la piel) difusa del hígado que deja aislados nódulos de tejido hepático. La fibrosis es consecuencia de la necrosis (destrucción) de las células hepá-

ticas producidas por virus, alcohol, y otras causas. El hígado es duro, y disminuye progresivamente de tamaño como consecuencia de la desaparición del tejido hepático.

La cirrosis produce problemas a través de dos mecanismos fundamentales. El más frecuente es la hipertensión portal. La sangre que bombea el corazón a la arteria aorta es distribuida a los diferentes órganos a través de una arteria principal (p. ej. la arterial renal del riñón) que se subdivide en vasos (conductos) sanguíneos cada vez más pequeños (arterias de pequeño calibre y arteriolas) hasta llegar a los capilares, vasos sanguíneos microscópicos a través de cuya pared difunde el oxígeno y los nutrientes transportados en la sangre. Posteriormente, la sangre es recogida por vasos sanguíneos progresivamente más grandes (venas) hasta llegar a la vena principal del órgano (p. ej. la vena renal), la cual desemboca en la vena cava que conduce la sangre al corazón. Los órganos digestivos constituyen una excepción. Las venas principales del estómago (venas gástricas), bazo (vena esplénica) e intestino (venas mesentéricas) no desembocan directamente en la vena cava, sino en una vena común denominada vena porta, cuya sangre drena en el lecho capilar hepático a través de ramificaciones cada vez más pequeñas dentro del hígado. Posteriormente, la sangre del hígado es recogida por venas cada vez más grandes para terminar en las venas hepáticas que desembocan en la vena cava. El hígado, por lo tanto, recibe toda la sangre de los órganos abdominales a través de la vena porta. Esta disposición anatómica tiene como objetivo que todos los alimentos absorbidos en el intestino pasen por el hígado para ser transformados con objeto de que puedan ser utilizados por el cuerpo humano. Por otra parte, en el intestino, donde se encuentran miles de millones de bacterias, se producen sustancias potencialmente tóxicas que se absorben y son destruidas a su paso por el hígado. Cuando existe una cirrosis hepática, el tejido fibroso obstruye las pequeñas venas portales y se produce un aumento de presión de la sangre en el interior de la vena porta (hipertensión portal). El segundo mecanismo a través del cual la cirrosis produce problemas es la insuficiencia hepática, la cual es debida a la destrucción progresiva del tejido hepático y su sustitución por tejido fibroso.

La ascitis aparece cuando coexisten una hipertensión portal importante e insuficiencia hepática (Fig. 1). Es, por lo tanto, una complicación que aparece en fases avanzadas de la cirrosis. En estas circunstancias, se produce una liberación masiva de sustancias que producen vasodilatación (aumento de calibre) de las arterias de pequeño tamaño en los órganos abdominales, lo cual determina un descenso de la presión arterial. Inicialmente, este trastorno circulatorio se compensa por un aumento del trabajo del corazón, que bombea más sangre a la arteria aorta; sin embargo, en fases más avanzadas, el trastorno circulatorio progresa y el aumento del trabajo del corazón es insuficiente para compensarlo. Se produce entonces una estimulación de varios sistemas hormonales que disminuyen el calibre de las arteriolas (vasoconstricción) y mantienen la presión arterial en límites normales o sólo discretamente bajos. El problema es que estos sistemas, además del efecto beneficioso de aumentar la presión arterial, producen una retención exagerada de sal y agua en el riñón (disminuyen el volumen urinario) y este líquido retenido en el riñón es el que se acumula en la cavidad abdominal formando ascitis.

¿Qué importancia tiene y cuáles son sus consecuencias?

Los pacientes con cirrosis hepática no desarrollan problemas hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Pueden pasarse más de 10-15 años sin presentar ninguna de las complicaciones específicas de esta enfermedad (ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía hepática). Los médicos usan el término de cirrosis hepática compensada para definir esta fase en la que la enfermedad

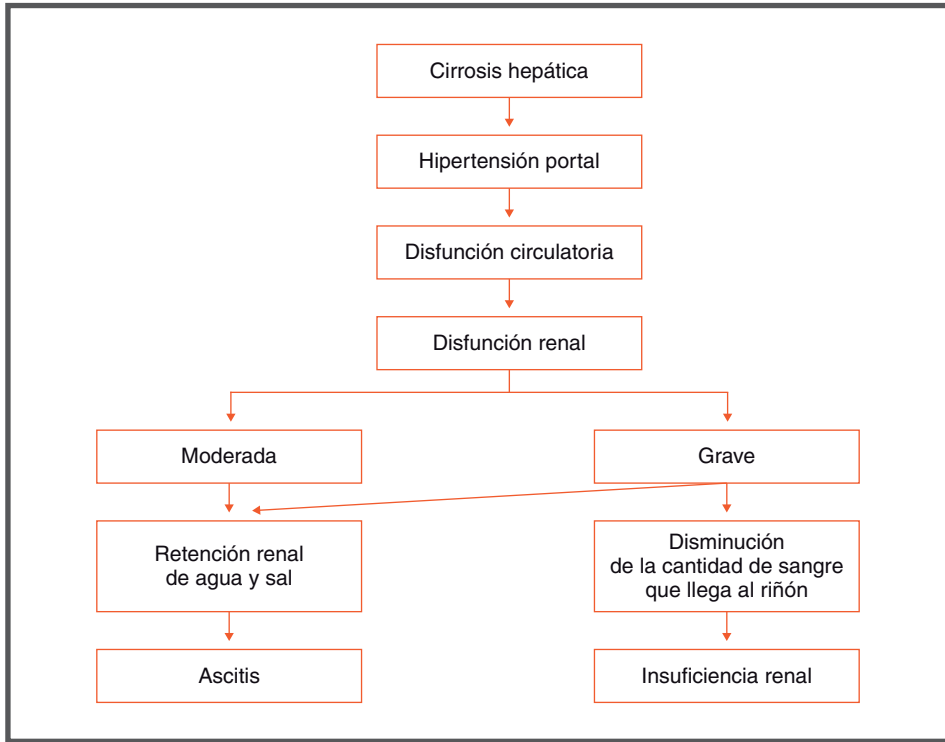


Figura 1. Esquema de la formación de ascitis en la cirrosis.

está latente. Cuando aparece cualquiera de las complicaciones antes mencionadas se dice que la enfermedad se ha descompensado (cirrosis hepática descompensada). La ascitis es la causa más común de descompensación, y frecuentemente precede a las otras complicaciones. El desarrollo de ascitis debe hacer pensar que el paciente puede ser candidato a trasplante hepático, dado que la probabilidad de supervivencia puede ser corta. Por ello, el paciente debe ser explorado por un médico experto en enfermedades del hígado, que hará pruebas específicas para evaluar la causa de la ascitis, el grado de insuficiencia hepática y la intensidad del trastorno de la función circulatoria y renal. Además, efectuará pruebas de imagen para descartar que no exista ningún proceso asociado a la cirrosis, especialmente cáncer de hígado (la cirrosis hepática es una enfermedad con posibilidad de producir cáncer). Según estos análisis, es posible predecir la probabilidad de supervivencia de un paciente y, por lo tanto, la necesidad de incluirlo en un programa de trasplante (véase capítulo de trasplante hepático) o bien esperar a que la enfermedad progrese aún más. Por último, realizará una endoscopia digestiva para comprobar si existen varices esofágicas (dilataciones venosas en el esófago secundarias al aumento de presión en la vena porta). Estas varices, si son grandes y de pared delgada, pueden romperse y producir hemorragias importantes que se manifiestan en forma de vómitos de sangre o eliminación de sangre digerida (diarrea de color negro-alquitrán) con las heces. Existen tratamientos específicos que reducen el riesgo de hemorragia en estos pacientes.

La sintomatología relacionada con la ascitis depende del volumen de la misma. Si la ascitis es moderada, la sintomatología es escasa si exceptuamos el aumento del perímetro abdominal; sin embargo, si la ascitis es de gran volumen, el paciente está sumamente incómodo por la distensión del abdomen. En ocasiones, existen defectos anatómicos congénitos en el diafragma (orificios) que comunican la cavidad abdominal con el tórax. En estas circunstancias, el líquido ascítico pasa al interior del tórax y produce derrame pleural, que cuando es importante puede comprometer la respiración (falta de aire al hacer ejercicio). Un fenómeno frecuente es que los pacientes pierdan grasa y masa muscular con relativa rapidez después de desarrollar ascitis. La causa de este hecho no es bien conocida. Los pacientes comen menos por tener menos apetito. También existe un estado catabólico (excesivo consumo energético). Finalmente, la frecuencia de hernias abdominales es muy alta en pacientes cirróticos con ascitis debido al aumento de la presión intraabdominal que facilita la protrusión de órganos abdominales a través de orificios naturales (ombigo y conductos inguinales). A veces precisan ser corregidas quirúrgicamente.

Los pacientes con ascitis, frecuentemente, presentan también hinchazón de las extremidades inferiores (pies, tobillos y, ocasionalmente, piernas e incluso muslos). Son edemas por acumulación de líquido debajo de la piel. Ocasionalmente, el edema es tan marcado que fisura la piel, saliendo el líquido por las fisuras. El principal problema de estas lesiones cutáneas es la posibilidad de que se infecte el tejido subcutáneo por gérmenes normalmente presentes en la piel (estafilococo).

A pesar de un tratamiento continuado, no es infrecuente que un paciente con cirrosis desarrolle varios episodios de ascitis en el transcurso de su enfermedad. Esto es debido a que la progresión de la enfermedad agrava la disfunción circulatoria y renal, y ello determina una menor respuesta al tratamiento. De hecho, los pacientes con cirrosis que han desarrollado ascitis precisan un control clínico repetido para ajustar el tratamiento a las necesidades específicas de cada momento. Normalmente, el tratamiento se ha de incrementar durante el transcurso de la enfermedad; sin embargo, no es infrecuente, especialmente en pacientes con cirrosis hepática alcohólica que dejan de beber, que la ascitis desaparezca y no recurra tras dejar el tratamiento. La abstinencia alcohólica mejora la función del hígado y disminuye la hipertensión portal.

Cuando la enfermedad hepática está en fases muy avanzadas, los pacientes cirróticos con ascitis desarrollan un deterioro muy importante de la función renal (insuficiencia renal) secundaria a una intensa disfunción circulatoria que determina una disminución marcada de la cantidad de sangre que llega al riñón. No existen, pues, lesiones renales que justifiquen el trastorno. Esta insuficiencia renal se conoce con el nombre de síndrome hepatorenal tipo II. Se diagnostica con facilidad midiendo la concentración en sangre de sustancias que se eliminan por el riñón (urea y creatinina) y se asocia a un mal pronóstico en un corto espacio de tiempo. Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo II no responden con facilidad al tratamiento y permanecen con ascitis, a no ser que ésta se extraiga por paracentesis (véase más adelante). La indicación de trasplante hepático en pacientes con este síndrome es clara y urgente.

No toda insuficiencia renal en un paciente con cirrosis hepática es un síndrome hepatorenal. Estos pacientes desarrollan con frecuencia glomerulonefritis crónica y otras enfermedades renales secundarias al depósito en los riñones de antígenos de virus de hepatitis B o C o antígenos bacterianos de procedencia intestinal. El pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal por glomerulonefritis es mejor que el de los pacientes con síndrome hepatorenal, y su diagnóstico es fácil. Los pacientes con glomerulonefritis excretan una excesiva cantidad de proteínas por la orina, hecho que no ocurre en el síndrome hepatorenal. Es importante diferenciar el síndrome

hepatorrenal de la insuficiencia renal por glomerulonefritis, dado que el primero desaparece tras el trasplante hepático, mientras que el segundo requiere un trasplante doble, hepático y renal.

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada están predispuestos a desarrollar infecciones. La más frecuente y característica es la infección del líquido ascítico. Ésta es una infección endógena. Los gérmenes gramnegativos (gérmenes que no se colorean con una tinción específica para bacterias conocida como tinción Gram) existentes en gran cantidad en el interior del intestino, sobre todo en el intestino grueso, normalmente no atraviesan la pared intestinal. En los pacientes con cirrosis con ascitis que presentan hipertensión portal importante e insuficiencia hepática avanzada, sin embargo, existe paso de bacterias y de productos de origen bacteriano desde el intestino a la circulación sistémica. Normalmente las bacterias son destruidas por las defensas del organismo; sin embargo, cuando estos mecanismos defensivos fallan, las bacterias pasan a la circulación e infectan la ascitis. Se produce entonces lo que denominamos peritonitis bacteriana espontánea, que es una infección del líquido ascítico por gérmenes de origen intestinal (generalmente gérmenes gramnegativos). En fases iniciales, los signos de esta infección son escasos (generalmente fiebre de poca intensidad); sin embargo, si no se trata, la sintomatología abdominal se hace en pocos días más evidente, apareciendo dolor en el abdomen y diarrea o parálisis del intestino. Si el diagnóstico se hace precozmente y se dan antibióticos (cefalosporinas de tercera generación), la infección se cura en 3-5 días; sin embargo, si el diagnóstico se hace tarde y el tratamiento se inicia tras varios días después del inicio de la infección, los pacientes pueden desarrollar, a pesar de que la infección se cure con antibióticos, un cuadro clínico muy grave caracterizado por empeoramiento de la función del hígado y deterioro de la función de otros órganos como el cerebro (encefalopatía hepática), el riñón (insuficiencia renal rápidamente progresiva que se denomina síndrome hepatorrenal tipo I), el corazón (disminución del volumen de sangre que se bombea a la arteria aorta) y las glándulas suprarrenales. Este fallo simultáneo de varios órganos (fracaso multiorgánico) se asocia a una elevada mortalidad. Por ello, es absolutamente necesario que todo paciente con cirrosis y ascitis que tenga fiebre acuda a su médico para descartar que ésta sea debida a una peritonitis bacteriana espontánea.

¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de ascitis de moderado o gran volumen es sencillo. El abdomen se distiende, y puede identificarse, con maniobras de exploración física muy simples, que esta distensión es debida a la acumulación de líquido. Solamente en aquellos casos con poca ascitis o en pacientes con obesidad intensa el diagnóstico no es fácil. En estos casos se recurre a exploraciones de imagen, especialmente la ecografía, que detecta pequeñas cantidades de líquido. La ecografía es una prueba usada frecuentemente en pacientes con cirrosis hepática compensada como técnica para la criba del cáncer de hígado (como la mamografía se usa para la criba del cáncer de mama). Ocasionalmente la ecografía detecta líquido intraabdominal de pequeño volumen que rodea el hígado o ubicado en las porciones más declives del abdomen. Esta pequeña cantidad de líquido no debe alarmar, dado que frecuentemente permanece inmodificado o desaparece, no progresando a ascitis franca. Lo único que debe hacerse en estos casos es observar la evolución del paciente. Si esta pequeña cantidad de ascitis no progresa, no debe hacerse ningún tratamiento.

Todo paciente con cirrosis que desarrolla un primer episodio de ascitis debe ser explorado de forma detallada. Además de hacer análisis que determinen el grado de insuficiencia hepática y la intensidad del deterioro de la función circulatoria y renal, debe descartarse la presencia de un

cáncer de hígado por ecografía. Con estas exploraciones puede conocerse el pronóstico y la necesidad de que el paciente sea incluido en un programa de trasplante. Debe realizarse, asimismo, una paracentesis exploradora y analizar el líquido ascítico, especialmente en pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Ocasionalmente, estos pacientes pueden desarrollar ascitis de origen tuberculoso. La paracentesis exploradora (obtención de líquido ascítico mediante punción directa del abdomen) y el análisis del líquido ascítico es un procedimiento obligado en cualquier paciente que, además de ascitis, presente otros signos como fiebre o dolor abdominal. La peritonitis bacteriana espontánea puede diagnosticarse fácilmente midiendo la concentración de leucocitos en líquido ascítico, muy baja en la ascitis no complicada, y alta o muy alta en pacientes con infección del líquido ascítico. Una parte del volumen de líquido ascítico obtenido debe cultivarse para identificar el germen responsable de la peritonitis. La ascitis de origen cirrótico, característicamente, presenta una concentración de proteínas baja. Una ascitis con alto contenido en proteínas en un paciente con cirrosis obliga a plantearse otras posibles causas y hay que realizar exploraciones para aclarar el origen de la ascitis.

Tratamiento

Como se ha indicado anteriormente, la ascitis es debida a una retención exagerada de cloruro sódico (sal) y agua por el riñón. Lo que se retiene inicialmente es la sal. El agua es retenida posteriormente como consecuencia de la retención de sal. Es decir, si no se retuviera sal no se retendría agua. Por ello, el tratamiento médico de la ascitis consiste en restringir la ingesta de sal y en aumentar la excreción urinaria de sal con medicamentos diuréticos. Una dieta sin sal estándar consiste en la eliminación de alimentos salados (quesos secos, embutidos, pastelería, conservas, etc.), preparación de los alimentos sin añadir sal y eliminación de la sal de mesa. Es importante señalar que el agua con gas (p. ej. el Vichy Catalán) tiene mucha sal. Los dos diuréticos más utilizados en el tratamiento de la ascitis son la espironolactona (Aldactone-100®) y la furosemida (Seguril®). La espironolactona es el diurético más potente en la cirrosis (no ocurre lo mismo en los sujetos sanos). Tarda en hacer efecto 24-48 h después de su administración y su efecto también desaparece muy lentamente (24-48 h). La dosis es variable (100-400 mg/d) dependiendo de la intensidad de deterioro de la función circulatoria y renal. La furosemida tiene un efecto muy rápido (20-30 min) y su acción dura también poco tiempo (2-3 h). En la cirrosis se usa siempre asociada a espironolactona para aumentar el efecto diurético. La dosis es variable (40-160 mg/d) dependiendo del grado de la disfunción circulatoria y renal. Los pacientes con ascitis moderada responden a dosis bajas de diuréticos (100-150 mg/d). Los pacientes con ascitis de gran volumen, en general, requieren dosis más altas de espironolactona sola o asociada a furosemida. Existen pacientes, en general, con síndrome hepatorenal tipo II, que no responden a dosis máxima de diuréticos (espironolactona 400 mg/d asociada a furosemida 160 mg/d). Este tipo de ascitis que no responde al tratamiento diurético se conoce con el nombre de ascitis refractaria.

El objetivo del tratamiento diurético es conseguir una pérdida moderada de ascitis (0,5 l/d). Los edemas en extremidades inferiores desaparecen antes que la ascitis. La mejor manera de controlar el efecto de los diuréticos es controlando el peso corporal. La administración de diuréticos no está exenta de complicaciones, especialmente cuando hay que usar dosis altas de estos fármacos. Con frecuencia se deteriora la función renal. Pueden existir trastornos del estado de conciencia (encefalopatía hepática). Finalmente, muchos pacientes presentan calambres musculares intensos; suelen afectar a manos y extremidades inferiores, y son especialmente frecuentes durante la noche.

La función renal y la respuesta a los diuréticos en los pacientes con cirrosis hepática y ascitis depende de una adecuada producción renal de unas sustancias que se llaman prostaglandinas. Si se inhibe la producción renal de estas sustancias los pacientes desarrollan insuficiencia renal y no responden a los diuréticos. Existen muchos medicamentos, ampliamente utilizados, que tienen este efecto, como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, etc.). Estas medicinas deben ser suministradas con gran cuidado a los pacientes cirróticos con ascitis, y en algunos casos (paciente que requieren altas dosis de diuréticos o con insuficiencia renal) están formalmente contraindicados.

Un tratamiento rápido, seguro y eficaz de la ascitis es la paracentesis terapéutica. Consiste en la inserción de un trocar romo, de pequeño calibre, con agujeros laterales en la cavidad abdominal, aspirando la ascitis mediante una bomba conectada al mismo. Puede extraerse la ascitis casi totalmente (nunca se consigue vaciar completamente el abdomen) en 1 h. La extracción rápida de la ascitis puede acentuar la disfunción circulatoria. Para evitar esto la paracentesis terapéutica se realiza junto a una infusión endovenosa de albúmina a dosis de 8 g/l de ascitis extraída. La paracentesis terapéutica está especialmente indicada en pacientes con ascitis de gran volumen y en aquellos casos con ascitis refractaria. Una vez se ha extraído el líquido ascítico, los pacientes deben recibir dieta sin sal y diuréticos para evitar o enlentecer (en pacientes con ascitis refractaria) la reaccumulación de líquido en la cavidad abdominal.

La derivación portocava percutánea intrahepática (DPPI) consiste en la construcción de un túnel de 8-10 mm de diámetro en el interior del tejido hepático, que se mantiene abierto por una prótesis autoexpandible y que comunica directamente la vena porta con la vena cava (a través de una vena hepática). Este procedimiento se efectúa a través de la piel (mediante un catéter) y con anestesia local. La sangre portal circula rápidamente a través del túnel, desciende la hipertensión portal, mejora la circulación sistémica y la función renal y hace que desaparezca la ascitis. Tiene el inconveniente de que aumenta la incidencia de encefalopatía hepática (trastorno de conciencia que puede llegar al coma). Está especialmente indicada en pacientes con ascitis refractaria sin antecedentes de encefalopatía hepática.

Los pacientes con cirrosis y ascitis que se han recuperado de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea tienen una alta probabilidad (70%) de desarrollar un nuevo episodio de peritonitis durante el primer año. Ello es debido a que existe un sobrecrecimiento de bacterias gramnegativas en su intestino. La reducción del contenido intestinal de estas bacterias mediante la administración oral de quinolonas (un antibiótico especialmente eficaz contra bacterias gramnegativas que es bien tolerado) disminuye la probabilidad de desarrollar peritonitis a menos del 10% en 1 año. Por ello, estos pacientes que han tenido un episodio de peritonitis deben ser tratados con quinolonas (norfloxacino 400 mg/d) durante toda su vida o hasta que se trasplanten. Existen pacientes sin antecedentes de haber sufrido una peritonitis bacteriana espontánea, pero que presentan insuficiencia hepática importante y deterioro significativo de la función renal, que también tienen un alto riesgo de peritonitis y pueden beneficiarse de este tratamiento preventivo.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Reducir la ingesta de sodio con los alimentos a 2 g/d. Es preferible estar bien nutrido que no tener ascitis, de forma que cuando un paciente intolerante a la dieta sin sal es preferible que tome algo de sal y aumentar la dosis de diuréticos.
- ▶ Debe tomar los diuréticos prescritos por el médico. No debe automedicarse ni jugar con las combinaciones de diuréticos. Si no hay respuesta satisfactoria al tratamiento es preferible volver al médico. El control de la respuesta al tratamiento se basa en el peso corporal. Cuando existen edemas en extremidades inferiores puede perderse hasta 1 kg/d. Cuando no existen edemas, una pérdida de peso de 500 g/d es una respuesta satisfactoria.
- ▶ Ha de perder peso mientras exista distensión abdominal. Una vez que la ascitis haya desaparecido, la dosis de diuréticos ha de ser reajustada a la baja. Debe hacerlo el médico. El control de la retención de líquido se debe hacer determinando periódicamente el peso corporal. Un aumento rápido de peso significa reacumulación de ascitis.
- ▶ No debe tomar aspirina o antiinflamatorios no esteroideos si no es bajo estricto control médico. Si precisa analgésicos o antitérmicos, es preferible tomar paracetamol.
- ▶ Se debe realizar un régimen de vida tan normal como sea posible. Pacientes con cirrosis cuya ascitis ha desaparecido tras tratamiento diurético, que requieren dosis de diuréticos bajas para mantenerse libres de ascitis, pueden trabajar si su trabajo es sedentario.
- ▶ Si requiere dosis altas de diuréticos para mantenerse sin ascitis ha de ser especialmente cuidadoso con la ingesta de sal.
- ▶ En pacientes con escasa respuesta a diuréticos, podría ser útil el reposo en cama en las 2-3 h que siguen a la administración de furosemina.
- ▶ Si tiene fiebre sin sintomatología compatible con un cuadro respiratorio catarral, debe acudir a su médico, dado que puede ser el síntoma inicial de una infección importante, por ejemplo una peritonitis bacteriana espontánea.
- ▶ Si le han prescrito norfloxacino para prevenir el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea, no lo deje nunca sin consentimiento de su médico. Puede desarrollar un episodio de peritonitis pocos días después de abandonar la medicación.
- ▶ Si tiene menos de 68 años y ha desarrollado ascitis, pregúntele a su médico sobre la conveniencia de que sea evaluado para trasplante hepático.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.aeeh.org
- ▶ www.easl.ch
- ▶ www.aasld.org
- ▶ www.acg.gi.org



Infecciones bacterianas en el paciente con cirrosis

Carlos Guarner Aguilar¹ y José Such Ronda²

¹Jefe de Sección, Unidad de Hepatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

²Jefe de Sección, Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante

¿Qué infecciones pueden aparecer en el paciente con cirrosis?

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones graves de los pacientes con cirrosis. Aunque son pacientes que pueden desarrollar cualquier infección, las infecciones más frecuentes y, por tanto, las primeras que se han de sospechar, son la infección de la orina (infección urinaria), la infección del líquido abdominal o ascítico (peritonitis bacteriana espontánea), la infección de las vías respiratorias (neumonía) y la infección de la sangre (bacteriemia). Otras infecciones, como la de la piel (celulitis), del corazón (endocarditis), de las articulaciones (artritis) o de los huesos (osteomielitis), son mucho menos frecuentes, pero se han de tener en cuenta en pacientes con problemas previos en estos tejidos u órganos.

En los pacientes con cirrosis muchas de las infecciones de la sangre o del líquido ascítico son espontáneas o primarias, es decir, se producen por bacterias procedentes del propio intestino del paciente, que son capaces de saltar el filtro que supone la pared del intestino, a pesar de que no exista un motivo aparente (perforación), por el que se produzca la infección. En cambio, otras son infecciones secundarias, y son generalmente aquellas que se adquieren cuando el paciente ingresa en el hospital por alguna complicación de su enfermedad del hígado, ya que estos pacientes suelen precisar la colocación de sondas de orina, catéteres en las venas y la realización de múltiples pruebas, como endoscopias, cateterismos, etc., que facilitan que entren las bacterias en el organismo.

Las infecciones bacterianas también se clasifican teniendo en cuenta dónde se adquieren. De este modo, las infecciones que se inician fuera del hospital, es decir cuando el paciente no está ingresado, se denominan «extrahospitalarias» y las que se adquieren en el hospital, «intrahospitalarias o nosocomiales». Esta clasificación también es importante, ya que las bacterias que producen un tipo u otro de infección generalmente son distintas y, por tanto, el tipo de antibióticos que precisan los pacientes suelen ser diferentes.

¿Es una complicación frecuente de la cirrosis hepática?

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos es mucho más elevada que en la población general, especialmente en los pacientes que están ingresados en el hospital. De este modo, la incidencia de infecciones en la población sin cirrosis que ingresa en el hospital es del 10%,

mientras que entre un 30 y 50% de los pacientes con cirrosis presentan infección en el momento del ingreso o bien la desarrollarán durante la hospitalización. Esto es debido a que estos pacientes tienen diversas alteraciones en los mecanismos de defensa (inmunidad) frente a las infecciones por bacterias. Además, los pacientes con cirrosis ingresados precisan de muchas exploraciones y pruebas, denominadas «invasivas», para poder controlar las complicaciones que han motivado el ingreso en el hospital, como se ha comentado previamente.

La incidencia de infecciones adquiridas fuera del hospital no está tan bien evaluada, pero siempre se ha de tener en cuenta esta posibilidad, ya que pueden ser causa de descompensación del paciente. Tal como se explica en otros capítulos de este libro, denominamos descompensación a la aparición de ascitis (acumulación de líquido en el abdomen), encefalopatía (deterioro del nivel de consciencia) o hemorragia digestiva, que tienen lugar en un paciente con cirrosis que hasta ese momento permanecía estable. De hecho, hasta un 20% de los pacientes que ingresan en el hospital por una hemorragia interna procedente del esófago o del estómago ya están infectados en el momento del ingreso, por lo que se sospecha que la propia infección ha podido ser el desencadenante de la hemorragia. La infección bacteriana también puede ser el causante de la encefalopatía hepática o del deterioro en el funcionamiento del riñón, que motivarán el ingreso del paciente en el hospital.

Por tanto, las infecciones bacterianas son una causa frecuente de complicaciones (morbilidad) en el paciente con cirrosis y pueden ser el desencadenante tanto del ingreso hospitalario como del fallecimiento (mortalidad) del paciente. Efectivamente, los pacientes hospitalizados con cirrosis que presentan una infección bacteriana tienen una mortalidad cinco veces superior a la de los pacientes cirróticos que no desarrollan ninguna infección durante el ingreso. Por ello, por una parte en el paciente cirrótico es muy importante prevenir las infecciones y, por otra, ante cualquier sospecha de infección se deben realizar inmediatamente diversos análisis y pruebas que nos permitirán hacer un diagnóstico precoz y, así, iniciar un tratamiento lo antes posible para disminuir el riesgo de que la infección a su vez induzca la aparición de otras complicaciones.

Diagnóstico

Ya hemos visto que es muy importante en los pacientes con cirrosis que el diagnóstico de la infección se realice precozmente, ya que el tratamiento precoz es mucho más efectivo y mejora el pronóstico del paciente a corto plazo. Por ello, se deben realizar análisis de sangre, orina y líquido ascítico y exploraciones complementarias (especialmente radiografía de tórax) a cualquier paciente cirrótico que ingrese en el hospital, así como a los pacientes ingresados que desarrollen signos o síntomas sugestivos de infección, como son la fiebre, el dolor abdominal, los signos de encefalopatía hepática o simplemente un deterioro del estado general. También es importante realizar estas pruebas a cualquier paciente que muestre alteraciones en los datos del laboratorio, como son el incremento de la cifra habitual de leucocitos en sangre o el deterioro en los análisis del funcionamiento del riñón, a pesar de que el paciente no tenga ninguno de los síntomas de infección que se han comentado previamente.

Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar infecciones de forma casi silente, es decir, con pocos o incluso ningún síntoma en las fases iniciales de la infección; al contrario de los pacientes no cirróticos, que presentarán síntomas muy aparatosos (fiebre, dolor, tiritonas, mal estado general, etc.). Puesto que sabemos que la precocidad en el tratamiento mejora el pronóstico de la infección, es necesario que tanto el paciente como el médico responsable estén muy al tanto

Tabla 1. Síntomas que el paciente o su familia deben referir a su médico en caso de que aparezcan, puesto que pueden indicar la existencia de una infección

Fiebre, dolor abdominal, temblores

Incremento del perímetro abdominal sin causa justificada. En un paciente en tratamiento estable (diuréticos y dieta sin sal), la disminución de la eficacia del tratamiento debe inducir a consultar al médico

Deterioro del nivel de conciencia. Una infección no detectada puede inducir encefalopatía. La familia puede detectar habla incoherente, comportamientos extraños (es relativamente frecuente que los pacientes orinen en sitios inadecuados), alteración en el ritmo sueño-vigilia y en general cualquier comportamiento extraño que llame la atención

Hemorragia digestiva: emisión de heces negras, alquitranosas, o vómitos con sangre, ya sea fresca u oscura

Disminución en la cantidad de orina habitual o bien aumento del peso

de la aparición de estos síntomas para tomar las medidas oportunas. La tabla 1 recoge de forma resumida todos estos conceptos que acabamos de mencionar.

El diagnóstico de la infección del líquido ascítico o peritonitis bacteriana espontánea se basa en la realización de una paracentesis. Esta prueba consiste en la punción del abdomen con una aguja, una vez esterilizada la piel, para extraer una muestra del líquido ascítico para determinar el número de un tipo determinado de leucocitos, denominados polimorfonucleares, además de cultivar el líquido así obtenido. Estos procedimientos nos indicarán si hay o no infección del líquido ascítico, la bacteria que causa la infección y cuál es el antibiótico más adecuado. La paracentesis, realizada en las condiciones adecuadas de esterilidad (hay que desinfectar bien con yodo la piel del paciente antes de la punción y el médico debe utilizar guantes estériles), es una técnica sencilla, mínimamente molesta para el paciente y con muy pocas complicaciones. Por tanto, el paciente no debe tener reparos si el médico le indica que le practicará una paracentesis para descartar la infección del líquido ascítico. El riesgo y la molestia de la punción se ven ampliamente compensados por el beneficio para el paciente si se detecta precozmente la infección. Por el contrario, si una infección de líquido ascítico no se diagnostica a tiempo, puede ser causa de la aparición de otras complicaciones graves o incluso mortales. De ahí la importancia de que el médico reciba información diaria y detallada de todo lo que sucede, incluidos los cambios en los síntomas que el paciente pueda notar.

Normalmente, si la paracentesis se realiza para hacer el diagnóstico de la infección y no para vaciar todo el líquido ascítico, no requiere la inyección de un anestésico en la piel para evitar el dolor, ya que la prueba es muy rápida y se realiza con aguja fina.

Posibles consecuencias

En términos generales, las infecciones que se desarrollan en cualquier paciente implican una relación entre la bacteria o el virus infectante y el huésped. Las posibilidades de curación dependen de factores relacionados con el propio agente infectante, pero también, y de modo muy importante, de la capacidad de respuesta del paciente.

Los pacientes con cirrosis reúnen una serie de características que los predisponen especialmente al desarrollo de infecciones y que dificultan la curación de las mismas. No haremos referencia

a las infecciones producidas por virus, porque a grandes rasgos son similares a las que tienen lugar en pacientes no cirróticos, y sí a las infecciones bacterianas.

Como ya se ha comentado previamente, en los pacientes con cirrosis tienen lugar una serie de infecciones que reciben el denominador común de espontáneas, puesto que las bacterias que las producen tienen su origen en el propio paciente. Se trata de bacterias presentes en el intestino y que por razones que no son del caso son capaces de atravesar la pared intestinal y alcanzar la sangre o la ascitis, que es el líquido que algunos pacientes con cirrosis acumulan en el abdomen. Una vez allí, pueden o no desarrollar una infección completa, con fiebre, malestar general, trastornos de los análisis, dolor abdominal, etc., según la capacidad de la sangre o de la ascitis para defenderse por sí sola.

En esta patología en particular, se producen estos fenómenos de movimiento bacteriano con una frecuencia superior a la que pensábamos hasta ahora, pero el desarrollo de infecciones es inferior a la que cabría esperar. Sin embargo, el contacto frecuente de bacterias con el sistema inmunitario produce un estado de inflamación crónica, que puede tener consecuencias si finalmente se desarrolla la infección, y sobre todo si se tarda en diagnosticarla e iniciar el tratamiento adecuado.

El paciente con cirrosis es más sensible a las complicaciones que una infección aparentemente fácil de curar puede ocasionar. Tal como hemos indicado previamente, la infección más representativa y peligrosa que puede desarrollarse en pacientes con cirrosis es la peritonitis bacteriana espontánea. Es una infección causada por un número reducido de bacterias, fácilmente curable con los antibióticos de que disponemos en la actualidad. Sin embargo, una vez iniciada la infección se activan una serie de mecanismos inflamatorios que son más difíciles de controlar, y que pueden provocar complicaciones; de ellas, la más relevante es la insuficiencia renal. No es una insuficiencia renal como la que se conoce habitualmente, puesto que no requiere diálisis, sino un tipo de tratamiento distinto. En cualquier caso, lo más relevante para el paciente es que la infección se diagnostique lo antes posible, lo que permite iniciar el tratamiento antibiótico con precocidad y evitar en lo posible el desarrollo de complicaciones.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de una infección en un paciente con cirrosis dependerá, obviamente, del tipo de infección. Por ejemplo, una infección urinaria o respiratoria se trata del mismo modo que en pacientes sin enfermedad hepática, y no suele requerir hospitalización. La peritonitis bacteriana espontánea, sin embargo, requerirá por lo general un tratamiento hospitalario.

La clave está en lograr un diagnóstico precoz, por lo que es necesario que el paciente o bien su familia comuniquen inmediatamente a su médico o al servicio de urgencias del hospital al que habitualmente acude la aparición de síntomas de sospecha. Los más frecuentes son el dolor abdominal y la fiebre, pero pueden aparecer otros, tales como disminución de la cantidad de orina, aumento del perímetro abdominal, cambios de carácter, desorientación, habla incoherente y otros menos frecuentes. Ante esta situación el médico correspondiente practicará una paracentesis diagnóstica, es decir, obtendrá una muestra de líquido ascítico para su análisis, e iniciará un tratamiento antibiótico intravenoso en cuanto se diagnostique la infección. En determinadas circunstancias puede considerarse un tratamiento antibiótico oral, pero esta decisión queda a criterio del médico responsable del paciente.

Actualmente sabemos que determinados pacientes necesitan, además del antibiótico intravenoso, la administración de una sustancia denominada albúmina durante los primeros días de hos-

pitalización. Su administración no es obligada, sino que se recomienda en aquellos pacientes con determinadas características que los identifican como más proclives al desarrollo de complicaciones como las que hemos detallado antes. Como decíamos anteriormente, la clave no está en curar la infección, lo que se consigue casi siempre, sino en evitar el desarrollo de otras complicaciones, como la insuficiencia renal o la aparición de una hemorragia digestiva. Sabemos que en pacientes que podemos denominar «de riesgo», la asociación de albúmina mejora el pronóstico de los pacientes.

Una vez que se ha curado la infección hay que dar el paso siguiente, que consiste en evitar que reaparezca. El hecho de que un paciente ya haya desarrollado una peritonitis bacteriana espontánea indica que los mecanismos que la han producido persisten, por lo que puede reaparecer la infección. De hecho, sabemos que esto sucede en un 60% de los casos aproximadamente, pero disponemos de medidas eficaces para evitar esta reaparición.

Puesto que la causa desencadenante principal de la peritonitis espontánea es el movimiento de determinadas bacterias desde la luz del intestino hacia el líquido ascítico, la principal maniobra profiláctica consiste en reducir el número de bacterias. Para ello utilizamos determinados antibióticos poco absorbibles, es decir, que ejercen su función principalmente en el interior del intestino y pasan en poca medida al organismo, y que actúan sobre un determinado tipo de bacterias preservando otras que nos interesa mantener. El antibiótico más usado en estas condiciones es el norfloxacin, que es capaz de reducir de una manera muy considerable la reaparición de este tipo de infecciones. De este modo, aquellos pacientes que han desarrollado ya un episodio de peritonitis espontánea deben hacer un tratamiento permanente con norfloxacin para reducir la posibilidad de desarrollar otro episodio similar.

Dado que el tratamiento con norfloxacin se inicia después de haber desarrollado un episodio de peritonitis espontánea, a este procedimiento se le denomina «profilaxis secundaria». Es decir, la palabra profilaxis indica nuestra intención de evitar que aparezca una infección y la palabra secundaria indica que se inicia este procedimiento después de haber curado el episodio anterior. Por el contrario, la profilaxis primaria, esto es, para prevenir un primer episodio, se utiliza solo de forma temporal en pacientes con cirrosis durante un episodio de hemorragia digestiva. Sabemos que en esta situación clínica, esta actitud consigue disminuir de forma clara el número de episodios infecciosos de distinto tipo, por lo que se usa de forma habitual.

Aunque desde hace tiempo se sabe que hay un determinado tipo de pacientes que está predisuesto al desarrollo de peritonitis espontánea, por consenso internacional la profilaxis primaria no se ha considerado una opción válida hasta disponer de más información. Recientemente se está reconsiderando esta opción, y parece probable que en poco tiempo se definan bien los grupos de pacientes que pueden beneficiarse de esta opción terapéutica. De hecho, en algunos foros ya se considera indicada la profilaxis primaria en pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

Una de las razones por las que la profilaxis primaria no se ha generalizado hasta ahora ha sido por el temor de desarrollar colonias de bacterias resistentes a las quinolonas –la familia farmacológica del norfloxacin–, que después no pudieran ser tratadas por tanto con este tipo de fármacos. Es un temor justificado, pero probablemente los beneficios que se obtienen de la administración de norfloxacin superan a los riesgos. Efectivamente sabemos que muchos de los pacientes en tratamiento con norfloxacin durante períodos de tiempo prolongados desarrollan cepas de bacterias resistentes a las quinolonas en la luz intestinal, pero este hecho no parece tener grandes consecuencias clínicas, salvo quizá en los casos que reciben dicho tratamiento durante muchos meses, porque podrían desarrollar infecciones por este tipo de bacterias resistentes.

Tabla 2. Actitud del paciente para no aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones

Mantener el tratamiento diurético indicado. La ausencia de ascitis, que se logra con el tratamiento diurético, evita casi por completo el desarrollo de peritonitis espontánea
En los pacientes en los que se haya iniciado un tratamiento farmacológico (propranolol, nadolol y otros) para disminuir el riesgo de primer episodio de hemorragia o bien de recidiva (si ya ha tenido un episodio antes), es importante mantener el tratamiento de forma estricta, puesto que no solo se reduce el riesgo de sangrado, sino también probablemente el de infecciones
Se debe mantener el tratamiento con norfloxacin en el caso de que se haya indicado para prevenir bien un primer episodio de peritonitis (profilaxis primaria) o la reaparición de los mismos (profilaxis secundaria), aunque lleve meses tomándolo
En general se debe hacer todo aquello que permita mantener una buena función hepática, tal como continuar un tratamiento inmunosupresor o antiviral si se ha indicado, no usar fármacos que puedan deteriorar la función renal, tales como aspirinas o antiinflamatorios, no beber alcohol, mantener una dieta adecuada y hacer ejercicio suave de forma habitual

Aun así, este hecho no supone un gran problema, porque las bacterias resistentes a quinolonas son sensibles a otros antibióticos que usamos ampliamente en clínica y, por tanto, no es más difícil tratar una bacteria resistente a quinolonas que una que no lo es.

Es importante remarcar que el hecho de que un paciente desarrolle una peritonitis espontánea implica un deterioro generalizado del paciente, es decir, los mecanismos de control de infecciones en un paciente en concreto están fallando de forma consecutiva. Por ese motivo en la actualidad se considera que si un paciente ha desarrollado ya un episodio de peritonitis espontánea debe ser valorado como candidato a trasplante hepático si no existen otras contraindicaciones para el mismo. Hay que tener en cuenta que la opción del trasplante no es adecuada para todo el mundo, puesto que en algunos casos puede suponer un riesgo inaceptable. En estos últimos casos se plantea la profilaxis secundaria, puesto que esta actitud no solo reduce considerablemente los riesgos de desarrollo de nuevos episodios infecciosos, sino que además mejora las condiciones generales del paciente.

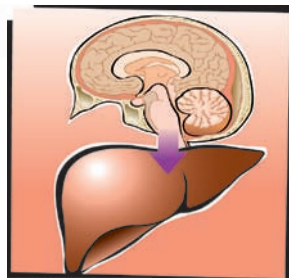
Por último, es necesario que el paciente y su familia conozcan todos aquellos aspectos que es necesario mantener para evitar en lo posible la aparición de infecciones. La tabla 2 resume estos conceptos.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La probabilidad de que un paciente con cirrosis desarrolle una infección es muy superior a la de los pacientes sin cirrosis.
- ▶ Dado que estas infecciones pueden aparecer prácticamente sin síntomas, el paciente y la familia deben estar atentos ante la aparición de síntomas no habituales, aunque sean leves, o cambios en el estado y la actitud del paciente e informar a su médico.
- ▶ Si el paciente tiene molestias urinarias simples debe consultar a su médico, ya que puede ser el origen de una infección más grave.
- ▶ En caso de que tenga ascitis, la aparición de dolor abdominal, fiebre, náuseas o vómitos y alteraciones del nivel de conciencia, que su familia puede observar, pueden indicar la existencia de una infección del líquido ascítico.
- ▶ Esta es una situación clínica importante, con posibilidad de complicaciones graves, por lo que debe acudir a urgencias sin demora.
- ▶ En pacientes que ya han desarrollado y curado una infección espontánea del líquido ascítico se indica la administración crónica de antibióticos como norfloxacino. Es vital que el paciente no abandone la medicación hasta que su médico especialista se lo indique.
- ▶ Los pacientes con hemorragia digestiva constituyen un grupo de alto riesgo de infección. Ante la aparición de un sangrado digestivo debe acudir inmediatamente a urgencias hospitalarias, donde se administrarán determinados fármacos para controlar el sangrado y antibióticos para prevenir la infección.
- ▶ Del mismo modo, si se ha indicado el uso de fármacos para reducir la probabilidad de tener hemorragia digestiva por varices esofágicas tales como propranolol o nadolol, no deben abandonarse: con ausencia de hemorragias se reduce la posibilidad de desarrollar infecciones.
- ▶ Finalmente, lo más importante es extremar el grado de alerta y acudir a urgencias ante la aparición de síntomas no habituales para el paciente. Es mejor consultar por razones no importantes que no hacerlo y dejar de diagnosticar lo antes posible una infección potencialmente grave.

Páginas web recomendadas

No se encuentran páginas relacionadas con este capítulo.



Hemorragia por varices esofágicas y gástricas

Rafael Bañares Cañizares¹ y Juan Carlos García-Pagán²

¹Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Ciberehd, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

²Servicio de Hepatología, Laboratorio de Hemodinámica Hepática, IMDIM, Ciberehd, Hospital Clínic, Barcelona

¿Qué son y cómo se producen las varices?

Las varices esofágicas y las varices gástricas (Fig. 1) son venas anormalmente dilatadas que se encuentran en el esófago o estómago, respectivamente, y que aparecen en pacientes que presentan un aumento de presión en la vena porta, que es la vena que lleva la sangre al hígado. Cuando esto sucede hablamos de que el paciente ha desarrollado hipertensión portal.

La vena porta recoge la sangre procedente de los órganos intraabdominales (páncreas, intestinos, bazo...) y la lleva al hígado, donde es procesada adecuadamente y, tras pasar por él, llega al corazón, que la distribuye a todo el organismo. Cuando el hígado se vuelve enfermo o se produce una obstrucción en las venas del mismo, la sangre no puede fluir a través de él con tanta facilidad y, de forma similar a cuando se obstruye una tubería, la presión de la vena porta empieza a aumentar. A medida que la enfermedad progresa, la presión en la vena porta aumenta hasta que alcanza un valor límite a partir del cual parte de la sangre ya no puede circular a través del hígado y empieza a pasar por venas, muchas de ellas ya preexistentes pero de pequeño tamaño, que intentan saltar el obstáculo del hígado para poder llevar la sangre directamente al corazón (Fig. 2). Existen tipos diferentes de estas venas, que se denominan colaterales, pero las que son más importantes son las que pasan por el esófago o por el estómago formando las denominadas varices esofágicas o gástricas, respectivamente. Por estas venas, de forma progresiva, empieza a circular mucha más sangre de la habitual. Ello provoca su progresiva dilatación, lo que las transforma en venas retorcidas y de pared fina que son muy semejantes a las más conocidas varices de las piernas. Llega un momento en que la presión y la cantidad de sangre que pasa por estas venas es tan grande que la pared de la variz no es lo suficientemente resistente para aguantar la presión interior y se rompe dando lugar a la salida de sangre y la aparición de la hemorragia digestiva.

¿Es una complicación frecuente de la cirrosis?

La presencia de varices esofágicas o gástricas (ambas pueden coincidir) es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis. Así, cerca de la mitad de los pacientes con cirrosis tienen varices en el momento del diagnóstico. Estas deben de ser confirmadas mediante la práctica de una endoscopia digestiva. El hecho de que no haya varices inicialmente no descarta que estas puedan aparecer con posterioridad. Así, en los pacientes que inicialmente no tienen

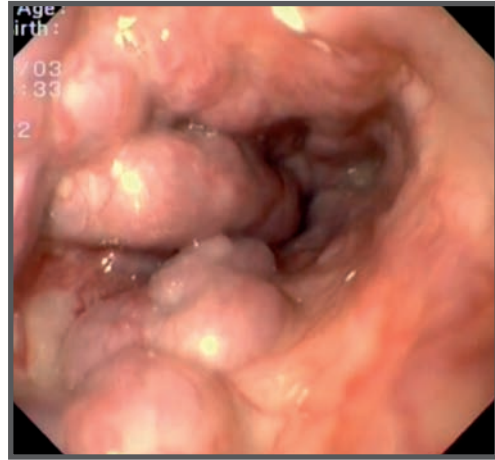


Figura 1. Varices esofágicas visualizadas a través de una endoscopia digestiva.

varices, existe un riesgo de entre 5-10% anual de desarrollarlas. Por ello, en estos pacientes se recomienda practicar endoscopia digestiva de seguimiento cada 2-3 años para detectar si han aparecido. En ocasiones las varices pueden aparecer en otras enfermedades hepáticas o, incluso, en pacientes en los que por diversos motivos se coagulan y se obstruyen las venas de acceso o salida del hígado y que acaban ocasionando también hipertensión portal. Se estima que en los dos años siguientes a su detección, 4 de cada 10 pacientes con varices (40%) tendrán una hemorragia por rotura de las mismas si no se toma ninguna medida para evitarlo (véase más adelante).

¿Qué síntomas presenta un enfermo durante un episodio de hemorragia?

A excepción de la hemorragia, las varices esofágicas no producen síntomas ni ninguna molestia al tragar los alimentos o en la digestión de los mismos. Por ello, para conocer su presencia deben buscarse expresamente. La hemorragia por varices es habitualmente muy evidente y se manifiesta por deposiciones negras (llamadas melenas). En ocasiones la hemorragia es lo suficientemente importante y transita de forma rápida por el intestino dando lugar a deposiciones sanguinolentas en lugar de negras. Las melenas se asocian frecuentemente a vómitos de sangre reciente (lo más habitual) o sangre parcialmente digerida por el ácido del estómago, en cuyo caso el color es más oscuro (vómitos en posos de café). Con frecuencia el paciente presenta síntomas asociados a la pérdida brusca de sangre (mareo, sudoración e, incluso, pérdida de conciencia). En ocasiones estos síntomas generales pueden incluso aparecer antes de que se haga evidente la exteriorización de la sangre. En caso de aparecer hemorragia el paciente debe acudir siempre de inmediato al hospital.

Es importante reconocer otras causas que pueden dar lugar a heces de color oscuro y que no son debidas a hemorragia. Por ejemplo, la ingestión de comprimidos de hierro o de bismuto provoca heces de color negruzco. En estos casos, a diferencia de las melenas, las heces no son tan sueltas ni se adhieren en el baño. En caso de duda, debido a que una hemorragia siempre requiere un cuidado médico urgente, es mejor acudir a un médico.

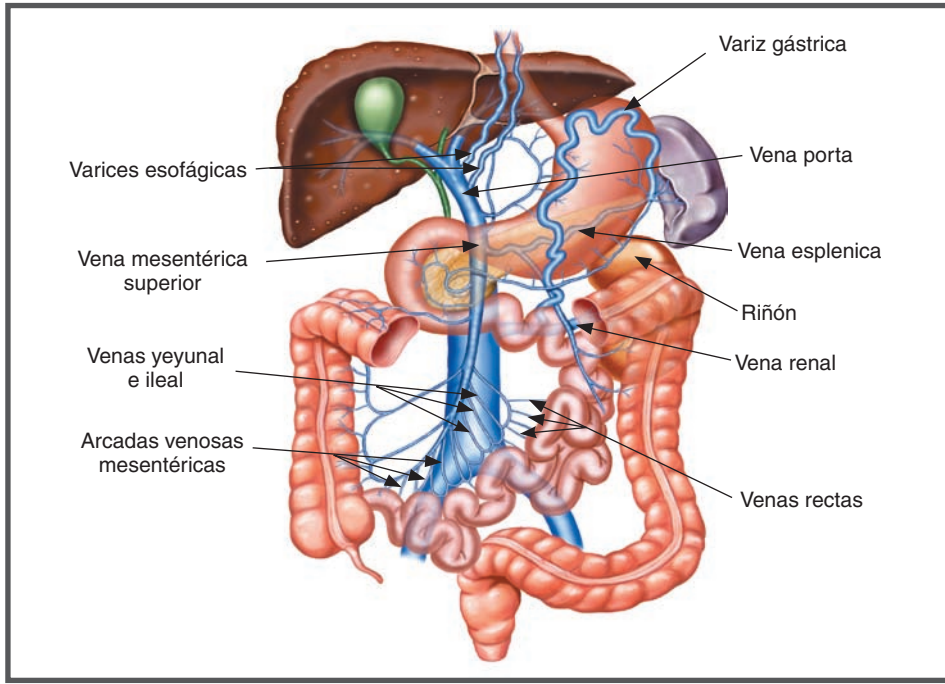


Figura 2. Esquema del sistema venoso portocolateral y de las colaterales postsistémicas cuando se ha desarrollado hipertensión portal.

¿Cómo se diagnostican?

Para el diagnóstico de la presencia de varices esofágicas es necesaria la realización de una endoscopia digestiva, que consiste en la introducción de un endoscopio, aparato flexible provisto de un sistema óptico con luz, que introducido por la boca, u ocasionalmente por la nariz, permite visualizar el interior del aparato digestivo. La endoscopia permite reconocer no solo la presencia de varices, sino su tamaño y el grosor de su pared. Se recomienda la realización de una endoscopia en el momento del diagnóstico de cirrosis. Si no existen varices en ese momento se debe repetir la exploración a los dos años. Si las varices son pequeñas, debe realizarse una exploración al año para determinar el posible aumento de tamaño. Si las varices son grandes se debe recomendar iniciar tratamiento (véase más adelante).

En caso de que la primera manifestación de las varices esofágicas sea un episodio de hemorragia, la realización de una endoscopia precoz es esencial para el diagnóstico y el tratamiento del episodio hemorrágico.

Consecuencias

La consecuencia más importante de la presencia de varices esofágicas y gástricas es la hemorragia secundaria a su rotura, lo que supone una de las complicaciones más graves de la cirrosis. En ocasiones, la hemorragia puede ser la manifestación inicial de una enfermedad hepática.

Si bien la mejora global del tratamiento ha permitido una notable reducción en la mortalidad de la hemorragia por varices, esta sigue siendo importante. Así, se estima que uno de cada cinco pacientes que presentan hemorragia por varices fallece como consecuencia de la misma. El riesgo de muerte y de complicaciones graves de la hemorragia depende de la gravedad de la enfermedad hepática del paciente, de la intensidad de la hemorragia, de la presencia de infecciones durante el episodio y del grado de aumento de la presión del hígado. A veces, la hemorragia por varices empeora la función del hígado, lo cual precipita otras descompensaciones como la encefalopatía hepática (alteración habitualmente transitoria de la función del cerebro), ascitis (acumulación de líquido en el interior del abdomen), alteración de la función del riñón, etc., que en ocasiones tienen mayor gravedad que la propia hemorragia. También es muy frecuente la aparición de infecciones durante el episodio de hemorragia.

Una de las características más importantes de la hemorragia por varices es su gran tendencia a reaparecer en los primeros días desde la hemorragia inicial, lo que obliga a mantener la vigilancia estrecha y el tratamiento durante al menos cinco días. En pacientes con hemorragia, que en ocasiones es muy abundante, es frecuente la necesidad de transfusión de sangre.

Todo lo anterior indica la importancia de tratar esta complicación. Se pueden definir tres momentos diferentes en relación con el tratamiento de la hemorragia por varices. El primero consiste en tratar a pacientes que tienen varices y no han sangrado nunca (prevención primaria). El segundo es el propio tratamiento de la hemorragia cuando esta se ha producido (tratamiento de la hemorragia aguda). En tercer lugar, y teniendo en cuenta que cuando un paciente ha sangrado una vez el riesgo de presentar nuevas hemorragias se multiplica, se debe prevenir la aparición de nuevos episodios de hemorragia (prevención secundaria).

¿Se puede prevenir la aparición de una hemorragia por varices?

En caso de que en la endoscopia se demuestren varices de mediano o gran tamaño se debe iniciar tratamiento lo antes posible; con ello el riesgo de presentar una hemorragia por rotura de varices se reduce a menos de la mitad si se aplica un tratamiento adecuado. Existen dos alternativas. La primera consiste en la administración de medicamentos por vía oral. La única familia de medicamentos que se han demostrado eficaces son los betabloqueantes (propranolol, nadolol). Estos medicamentos, que se utilizan también para el tratamiento de la hipertensión arterial y de determinadas enfermedades cardíacas, actúan disminuyendo la presión de la vena porta y, por tanto, la presión de las varices y la cantidad de sangre que pasa a través de ellas. La dosis de estos fármacos se individualiza para cada paciente aumentando la dosis de forma progresiva hasta una dosis máxima de 240 mg/día de nadolol (en una sola administración al día) o 320 mg/día de propranolol (dividida en dos tomas al día), siempre y cuando el paciente no desarrolle efectos secundarios (véase más adelante) y siempre y cuando las pulsaciones del corazón no disminuyan por debajo de 45-50 pulsaciones por minuto. La administración de estos fármacos reduce de manera considerable (en más del 50%) el riesgo de hemorragia y el de fallecimiento, por lo que el tratamiento es esencial. Su dosificación debe ser cuidadosa, dado que cada paciente requiere una dosis diferente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad hepática. En ocasiones (insuficiencia cardíaca, enfermedad respiratoria grave) estos fármacos están contraindicados o son mal tolerados (se puede producir cansancio, cierto grado de fatiga, alteración de la capacidad de atención, somnolencia, etc.). En esta última situación

estos síntomas desaparecen al retirar el medicamento. Por todo ello, estos medicamentos son muy seguros.

La segunda alternativa es la posibilidad de recurrir al tratamiento mediante ligadura de las varices con bandas elásticas. Esta técnica consiste en estrangular las varices mediante unos aros de goma que se insertan en el transcurso de una exploración endoscópica. El objetivo de esta técnica es hacer desaparecer las varices o disminuir mucho su tamaño, con lo que el riesgo de hemorragia disminuye claramente. Generalmente son necesarias varias sesiones para conseguir estos objetivos, lo que implica la realización de endoscopias repetidas tanto para la eliminación de las varices como para verificar que no vuelven a aparecer a medio y a largo plazo. En cada procedimiento endoscópico y dependiendo del tamaño y la extensión de las varices, se coloca un número variable de bandas. Es conveniente que la exploración endoscópica se realice con sedación (técnica consistente en la administración de medicinas que mejoran la tolerancia del paciente y que exige control de las constantes vitales durante la prueba y a veces la presencia de un médico anestesista). La ligadura de varices puede tener complicaciones, fundamentalmente la producción de úlceras en el esófago que en ocasiones pueden producir hemorragia.

Tanto los betabloqueantes como la ligadura endoscópica son eficaces para disminuir el riesgo de rotura de las varices. Sin embargo, no está definido de manera definitiva cuál de los dos tratamientos es más eficaz. La recomendación más extendida, dado que si aparecen las complicaciones de la ligadura son más graves y de más difícil resolución que las de los betabloqueantes, es iniciar tratamiento con medicinas y reservar el tratamiento con ligadura para los pacientes con contraindicaciones o mala tolerancia a los betabloqueantes.

Tratamiento del episodio agudo

La hemorragia por varices es una urgencia médica y su tratamiento debe realizarse de manera precoz y preferentemente en centros con experiencia, a ser posible en unidades específicamente destinadas al tratamiento de este tipo de pacientes. En estas circunstancias el tratamiento se debe dirigir tanto al control de la hemorragia como a la prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas. En cuanto al control de la hemorragia, existen básicamente dos alternativas: el tratamiento con fármacos encaminados a disminuir la presión de las varices (somatostatina, terlipresina) y el tratamiento endoscópico mediante ligadura endoscópica (descrita previamente) o escleroterapia endoscópica. Esta última técnica consiste en inyectar durante el procedimiento endoscópico una sustancia esclerosante en el interior de la variz (y que provoca la coagulación y obstrucción de la misma) para detener la hemorragia. La realización de uno u otro procedimiento endoscópico depende de la experiencia del endoscopista y de la presencia de sangre en el interior del esófago en el momento de la exploración. No obstante, la ligadura endoscópica parece más segura y eficaz que la escleroterapia y por ello esta última debería reservarse para cuando la ligadura no es técnicamente factible.

Algunos estudios recientes sugieren que ambas alternativas de tratamiento (fármacos y técnicas endoscópicas) son complementarias, por lo que se recomienda su combinación. Así pues, se debe iniciar el tratamiento por vía intravenosa con somatostatina o terlipresina tan pronto como se sospeche el diagnóstico de la hemorragia, y esto debe ir seguido de la realización precoz de una endoscopia que confirme el diagnóstico y permita la realización del tratamiento endoscópico, preferiblemente con ligadura. El tratamiento de la hemorragia no está libre de complicaciones. Los fármacos que descienden la presión portal son seguros, pero en ocasiones la administración

de somatostatina puede producir elevación de las concentraciones de glucosa (azúcar) de la sangre, mientras que el tratamiento con terlipresina puede ocasionar dolor abdominal o isquémico en las extremidades, alteraciones del ritmo del corazón y, excepcionalmente, complicaciones cardíacas graves. Estas complicaciones vasculares de la terlipresina son muy infrecuentes si se tiene en cuenta no administrar este fármaco en pacientes con antecedentes de haber padecido lesiones isquémicas (o de falta de riego) en cualquier parte del organismo. El tratamiento mediante endoscopia durante la fase aguda de la hemorragia tiene más complicaciones que las descritas en la prevención de la hemorragia, fundamentalmente úlceras en el esófago. En cualquier caso, el beneficio del tratamiento supera claramente todos estos inconvenientes.

Es importante destacar que el control de las complicaciones es una parte esencial del tratamiento de la hemorragia por varices. Así, el tratamiento antibiótico, la prevención de la insuficiencia renal y la vigilancia de la función respiratoria son de gran importancia y tienen influencia en la supervivencia del paciente.

En ocasiones, y a pesar de aplicar un tratamiento correcto, la hemorragia no se consigue controlar; en esas circunstancias se puede recurrir a procedimientos que disminuyen la presión del hígado mediante la realización de un «puente» entre una vena del hígado que tiene muy alta la presión (la vena porta) y otra vena con la presión más baja (las venas suprahepáticas). Con la aplicación de estas técnicas denominadas derivaciones portosistémicas (ya que llevan la sangre desde la vena porta hasta el territorio general o sistémico saltándose el hígado) se logra que la presión de las varices disminuya bruscamente y que la hemorragia cese en una proporción muy importante de casos. Es importante señalar que estas técnicas pueden empeorar la función del hígado y precipitar alteraciones de las funciones cerebrales, por lo que se deben reservar para el fracaso de las medidas iniciales de control de la hemorragia. La derivación portosistémica puede realizarse mediante una intervención quirúrgica o, más habitualmente, mediante la inserción de una prótesis dentro del hígado que comunica ambos sistemas venosos y que no requiere la apertura del abdomen, ya que todo el procedimiento (denominado TIPS) se realiza a través de una vena por técnicas de radiología (Fig. 3). Para la realización del cortocircuito se utilizan dos tipos de prótesis; ambas constan de una malla metálica que puede estar recubierta (prótesis recubierta) o no (prótesis no recubierta) por una membrana de material sintético de politetrafluoroetileno (PTFE). La realización de un TIPS tiene algunas complicaciones poco frecuentes, como hemorragia, punciones accidentales de los conductos biliares, descolocación de la prótesis, etc. Sin embargo, el problema más importante es el desarrollo de encefalopatía hepática y el empeoramiento de la función hepática. Otro problema de este dispositivo es la posibilidad de obstrucción a medio plazo, con la consiguiente desaparición de su efecto beneficioso. Ello exige una vigilancia estrecha para detectar las posibles obstrucciones y tratarlas adecuadamente. Recientes estudios han confirmado que las prótesis recubiertas tienen una menor posibilidad de obstruirse durante el seguimiento y por ello son las más recomendadas en la actualidad. La realización de un cortocircuito de derivación mediante una cirugía convencional es excepcional en el momento actual.

¿Necesita tratamiento después de la primera hemorragia?

En pacientes que han tenido un episodio previo de sangrado, el riesgo de presentar nuevas hemorragias es muy alto (cerca del 70 % al año), de tal manera que es esencial establecer un tratamiento preventivo de nuevos episodios de hemorragia. Como en el caso de la hemorragia

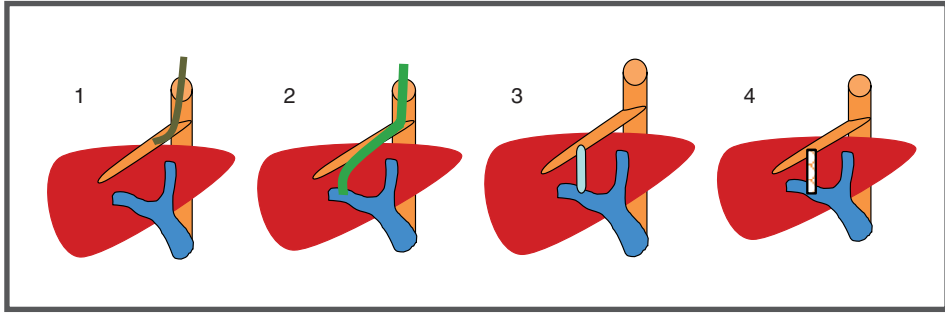


Figura 3. Representación esquemática de la realización de un TIPS.

aguda, existen dos alternativas de tratamiento: el tratamiento con fármacos y el tratamiento endoscópico. En el primero de los casos se debe iniciar tratamiento con betabloqueantes (como en el caso de la prevención de la primera hemorragia), asociados a otro fármaco de una familia diferente: el mononitrato de isosorbide. Las dosis de ambos fármacos son muy variables, por lo que deben ajustarse cuidadosamente en cada paciente. Estos medicamentos realizan su acción porque disminuyen la presión de la vena porta, de tal manera que si el descenso es muy acusado (superior al 20 % del valor inicial o por debajo de un valor de 12), protegen de manera muy eficaz del riesgo de presentar nuevas hemorragias y, además, del riesgo de padecer otras complicaciones de la cirrosis. Para comprobar el grado de descenso de la presión portal es aconsejable hacer, antes y después del tratamiento, una prueba especial (cateterismo) que consiste en introducir un catéter (tubo de plástico) desde una vena del cuello o de la pierna hasta las venas del hígado y realizar allí una medida de la presión. La duración del cateterismo es de unos 20 minutos, es bien tolerada en la mayor parte de los casos y tiene escasas complicaciones. Esta exploración no está disponible en todos los hospitales. Es importante destacar que la realización de un cateterismo no es imprescindible para administrar el tratamiento con fármacos.

La otra alternativa de tratamiento es la ligadura endoscópica. A diferencia de lo que ocurre en la hemorragia aguda, no existe indicación actualmente para la realización de la esclerosis de varices (la otra técnica endoscópica), dado que tiene claramente menor eficacia y mayor riesgo de complicaciones.

La eficacia en la prevención de nuevas hemorragias del tratamiento con medicinas y la ligadura endoscópica es similar. Se ha sugerido que la combinación de ambas alternativas pudiera ser más eficaz que cada una de ellas aisladamente. Sin embargo, y a diferencia de la hemorragia aguda, no existe suficiente información para recomendar la combinación de tratamiento endoscópico con tratamiento farmacológico.

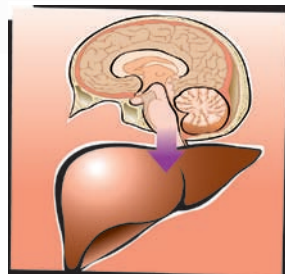
En pacientes en los que la causa de la cirrosis es el consumo de alcohol debe recomendarse abandonar por completo su consumo. Por último, en pacientes con hemorragias de repetición se debe recomendar la realización de una derivación portosistémica (de manera similar a lo descrito en la hemorragia aguda). Si bien el TIPS previene casi por completo la aparición de nuevas hemorragias, no mejora la supervivencia de los pacientes y puede incrementar el riesgo de encefalopatía. Es importante destacar que en pacientes con hemorragia por varices y enfermedad hepática avanzada debe plantearse la posibilidad de recomendar trasplante hepático si no existen contraindicaciones.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ A los pacientes con cirrosis se les debe practicar una endoscopia para saber si tienen varices esofágicas o gástricas. En caso de no tener, la endoscopia debe repetirse cada 2-3 años, ya que las varices pueden aparecer posteriormente.
- ▶ El único síntoma que ocasionan las varices se produce cuando se rompen y sangran, dando lugar a vómitos de sangre reciente o digerida (negruzca) y deposiciones negras. Ello puede ir acompañado de mareo, sudoración o, incluso, pérdida del conocimiento.
- ▶ La prevención de la hemorragia por varices en pacientes con varices de tamaño medio o grande es una maniobra esencial, dado que disminuye el riesgo de hemorragia y de muerte.
- ▶ Existen dos alternativas en la prevención de la primera hemorragia: el tratamiento con fármacos betabloqueantes, que disminuye la presión de las varices, y la ligadura endoscópica (colocación mediante endoscopia de anillos de goma que estrangulan las varices).
- ▶ Aunque la eficacia de los betabloqueantes y la ligadura es semejante en la prevención de la primera hemorragia, la menor gravedad y fácil reversibilidad de las complicaciones asociadas al tratamiento con betabloqueantes los hace de primera elección.
- ▶ La ligadura debe reservarse para pacientes con contraindicaciones o que no toleran los betabloqueantes.
- ▶ La rotura de varices es una complicación potencialmente muy grave que requiere atención médica urgente en servicios hospitalarios especializados.
- ▶ El tratamiento de la hemorragia aguda por varices requiere la combinación de tratamiento endoscópico y mediante fármacos. Además del tratamiento específico de la hemorragia es esencial la prevención de complicaciones, especialmente las infecciones y la insuficiencia renal. Si estas medidas iniciales no son eficaces se debe proponer un tratamiento de rescate mediante la derivación de la sangre de la vena porta, habitualmente mediante técnicas no quirúrgicas.
- ▶ En los pacientes que superan una hemorragia es imprescindible iniciar tratamiento para la prevención de nuevos episodios, que incluye medicamentos (betabloqueantes con o sin vasodilatadores), ligadura endoscópica o una combinación de ambos.
- ▶ En pacientes con hemorragias repetidas se puede plantear la colocación de un TIPS, que disminuye mucho el riesgo de hemorragia pero no disminuye la mortalidad. En pacientes con hemorragia y deterioro de la función del hígado se debe considerar la posibilidad de trasplante hepático.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000268.htm#visualContent
- ▶ www.clevelandclinic.org/health/health-info/docs/1900/1930.asp?index=4721
- ▶ patients.uptodate.com/topic.asp?file=cirrrosi/2191
- ▶ patients.uptodate.com/topic.asp?file=cirrrosi/2523
- ▶ patients.uptodate.com/topic.asp?file=cirrrosi/5781



Encefalopatía hepática

Juan Córdoba Cardona¹ y Manuel Romero Gómez²

¹Servicio de Hepatología, Hospital de la Vall d'Hebron, Ciberehd, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

²UGC Enfermedades Digestivas y Ciberehd, Hospital Universitario de Valme, Sevilla

¿Qué es la encefalopatía hepática?

La encefalopatía hepática es un trastorno mental que aparece como consecuencia de un mal funcionamiento hepático. Se caracteriza por la alteración de las funciones cognitivas, como son la capacidad de razonar, estar despierto, mantener la atención o controlar el movimiento de las manos, y es variable en función de la intensidad de la encefalopatía. Su manifestación fundamental es la disminución del nivel de conciencia. Las manifestaciones neurológicas suelen ser episódicas, aparecen de forma brusca, duran unos días y desaparecen tras el tratamiento. Esta forma de encefalopatía aguda habitualmente está precipitada por algún factor, como una infección, estreñimiento o una hemorragia digestiva. En otras ocasiones las manifestaciones neurológicas pueden ser persistentes, en cuyo caso suelen ser leves. Las manifestaciones neurológicas de la encefalopatía hepática leve suelen consistir en dificultad para concentrarse y mantener la atención, mientras que en las formas graves aparece coma.

La encefalopatía hepática puede complicar tres tipos de enfermedades hepáticas: a) hepatitis aguda fulminante, b) derivación de sangre portosistémica, bien sea por una malformación congénita o una intervención quirúrgica o c) cirrosis hepática, que es la forma más frecuente con gran diferencia de enfermedad hepática grave que ocasiona encefalopatía. En estas enfermedades existen otras manifestaciones propias de la lesión hepática, como alteraciones en la coagulación o la presencia de ictericia (un tinte amarillento en la piel y los ojos), que indican que el hígado no realiza de forma adecuada sus funciones de producción de algunas sustancias, como los factores de coagulación, o de eliminación de otras sustancias, como la bilirrubina.

¿Por qué mecanismos aparece?

La encefalopatía hepática aparece como consecuencia del incremento de la concentración en sangre de sustancias que en condiciones normales son depuradas por el hígado. Los mecanismos que conducen a su incremento en sangre son la disminución de la función hepática (insuficiencia hepatocelular) o la presencia de colaterales portosistémicas (Fig. 1). Las colaterales portosistémicas son venas que se forman como consecuencia de la cirrosis hepática y que en condiciones normales no existen. Estas venas conducen la sangre de la vena porta, que es sangre proveniente de los intestinos y que tiene sustancias tóxicas, con la circulación general, por lo que no se produce la desintoxicación de esta sangre por parte del hígado. Al producirse la acumulación de

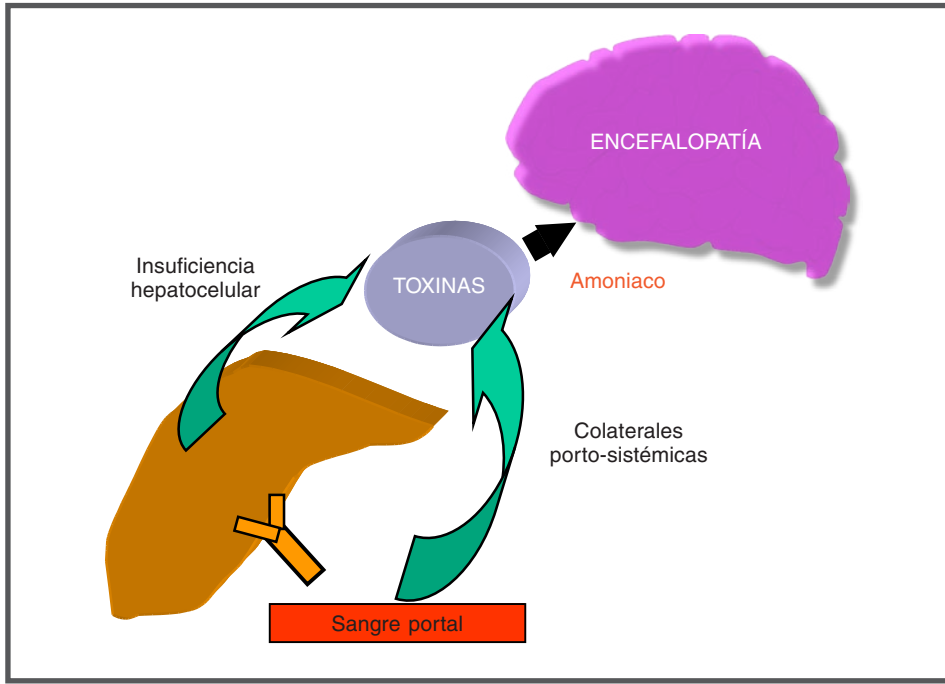


Figura 1. Elementos que participan en el desarrollo de encefalopatía hepática.

sustancias que proceden de la sangre portal, se produce un efecto tóxico sobre la función cerebral. Es probable que exista más de una sustancia responsable de la encefalopatía hepática, pero la mejor conocida es el amoníaco. En condiciones normales el hígado transforma el amoníaco en urea, que se elimina por la orina. Las enfermedades hepáticas graves dificultan este proceso y como consecuencia de ello se produce un incremento de la concentración de amoníaco en sangre y en el tejido cerebral. Se cree que el amoníaco dificulta la conducción nerviosa en el cerebro y sería responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Es importante resaltar que el efecto del amoníaco se vería potenciado por la coexistencia de otros trastornos. En caso de que coexista una infección o una respuesta inflamatoria exacerbada, como se ve en pacientes con traslocación bacteriana (paso de bacterias del intestino a la sangre y a los ganglios linfáticos), el amoníaco es más tóxico y provoca cuadros más graves.

En los últimos años se ha demostrado que la producción de amoníaco tiene lugar de forma primordial en el intestino delgado. En cambio, el papel del intestino grueso en la producción de amoníaco no parece ser superior al 15% del total. Por otro lado, otro órgano implicado en la producción de amoníaco es el riñón. En situaciones de inestabilidad hemodinámica, como la hemorragia por varices esofagogástricas, se produce mayor cantidad de amoníaco de origen renal. En este contexto, la administración de expansores plasmáticos o vasoconstrictores puede disminuir la producción de amoníaco.

Los órganos encargados de eliminar el amoníaco producido son el hígado y el músculo. El papel del hígado es fundamental, y por ello la encefalopatía hepática suele aparecer en pacientes

con una enfermedad hepática muy evolucionada, cuando el hígado ha perdido toda la capacidad de transformar el amoníaco en una sustancia que no resulte tóxica. Por otro lado, el músculo puede extraer grandes cantidades de amoníaco y transformarlo en glutamina por acción de la enzima glutamina-sintetasa. Esto explica que la pérdida de masa muscular y la malnutrición calórico-proteica favorezcan la aparición de encefalopatía hepática.

¿Existen cuadros silentes?

La encefalopatía hepática se manifiesta de formas muy diversas y en ocasiones no es fácil diagnosticarla. Se denomina encefalopatía hepática mínima a la forma más leve, que es un tipo de encefalopatía silente, ya que el paciente no muestra alteraciones neurológicas aparentes. La encefalopatía hepática mínima se diagnostica con test psicométricos (véase más adelante), con pruebas como las que se hacen para la renovación del carné de conducir o con pruebas neurofisiológicas. Las pruebas neurofisiológicas consisten en medir la actividad eléctrica de las neuronas cerebrales mediante unos electrodos, como es el caso del electroencefalograma. En ocasiones se puede medir la actividad de estas neuronas tras aplicar un estímulo sonoro (oír un ruido) o visual (ver un fogonazo en una pantalla), en cuyo caso se denomina potenciales evocados. En estas pruebas se demuestra la existencia de alteraciones mentales que no son visibles y que explican las dificultades que puede tener el paciente para la realización de tareas habituales, como trabajar o conducir. La encefalopatía hepática mínima, a pesar de ser silente, puede causar un deterioro importante de la calidad de vida. Se deben realizar pruebas para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima en pacientes con cirrosis hepática avanzada que tengan riesgo de sufrir accidentes laborales o accidentes de tráfico. El deterioro cognitivo de la encefalopatía hepática mínima puede favorecer los accidentes. Por ello, ante el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima se recomienda evitar trabajos peligrosos, utilizar maquinaria pesada o conducir automóviles. No obstante, estas recomendaciones deben ir adaptadas a la situación individual. Para ello es útil tomar en consideración la opinión de observadores externos, como familiares, que pueden haber apreciado mejor el deterioro de la capacidad de coordinar los movimientos de las manos, los brazos o las piernas. Además, como la encefalopatía hepática mínima es la antesala de episodios de encefalopatía hepática clínica, se debe tener especial atención en estos pacientes para evitar aquellos factores que puedan precipitar un episodio de encefalopatía.

¿Es una complicación frecuente?

La encefalopatía hepática es un trastorno frecuente en los pacientes que tienen cirrosis hepática. De forma global, la forma mínima se detecta en una tercera parte de los pacientes, y es más frecuente cuando la cirrosis hepática está avanzada. En cuanto a la forma episódica, que consiste en la aparición brusca de somnolencia o confusión que suele durar unos días y luego mejorar, se estima que durante los cinco años siguientes al diagnóstico de cirrosis hepática se desarrolla en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Se han realizado estimaciones de la frecuencia de la encefalopatía hepática en relación con la prevalencia de la cirrosis hepática. En España la prevalencia de la cirrosis hepática es de 3.000 casos por millón de habitantes, por lo que puede afectar a 120.000 individuos, de los cuales 40.000 podrían presentar encefalopatía hepática mínima y 30.000 estarían en riesgo de desarrollar encefalopatía hepática episódica. Aunque estos datos son especulativos, deben considerarse bastante cercanos a la realidad.

¿Cómo se manifiesta?

Las manifestaciones de la encefalopatía hepática son variables y dependen del grado de disminución del nivel de conciencia. Las manifestaciones clínicas se pueden dividir en psiquiátricas y neurológicas. Entre los síntomas psiquiátricos se encuentran las alteraciones de la conducta, que oscilan desde cambios en el carácter hasta agresividad. Asimismo son frecuentes las alteraciones en el estado de ánimo, que abarcan desde la depresión hasta la euforia. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes se deben a la afectación de las áreas mental y motora. La encefalopatía hepática se caracteriza por una afectación variable de la conciencia, la personalidad, la capacidad intelectual y el habla. En las formas leves hay dificultad para concentrarse y realizar cálculos matemáticos, conforme progresa se pierde la capacidad de atención y aparecen dificultad para articular palabras y lenguaje incoherente. Las formas más graves dan lugar a coma, un estado que semeja el sueño, pero en el que el paciente no se despierta a pesar de realizar estímulos intensos con este fin. Es frecuente la coexistencia de alteraciones neuromusculares, la más característica es un temblor en las manos que dificulta mantener objetos en ellas. También puede haber problemas en la marcha y torpeza en la realización de movimientos rápidos.

¿Cómo se diagnostica?

Se establece el diagnóstico de encefalopatía hepática ante la presencia de manifestaciones neurológicas compatibles en un paciente con cirrosis hepática. En el proceso diagnóstico es necesario excluir otras enfermedades neurológicas que pueden causar síntomas similares, como un accidente vascular cerebral, una hipoglucemia (bajada de azúcar) o una meningitis. Además, si no se conoce si el paciente tiene una cirrosis hepática será necesario realizar unas pruebas para establecer el diagnóstico de la enfermedad hepática. Para diagnosticar la encefalopatía hepática suele ser suficiente con realizar una exploración física y unos análisis de sangre. En ocasiones se debe realizar además una prueba de neuroimagen, como un TC o una resonancia magnética cerebral, que descarten la existencia de otras enfermedades neurológicas que se manifiestan de forma parecida. En los pacientes que presentan un episodio agudo de encefalopatía hepática es necesario estudiar la existencia de factores precipitantes. Ello implica realizar algunas pruebas para excluir la existencia de infección, hemorragia digestiva, deshidratación o descartar el efecto de algunos medicamentos.

Para establecer el diagnóstico de encefalopatía hepática mínima es necesario realizar pruebas complementarias, las más utilizadas son los tests psicométricos. El test más popular es el de conexión numérica, en el que se han de conectar 25 círculos numerados de forma correlativa en el menor tiempo posible sin cometer errores. En los últimos años se ha comprobado que el uso conjunto de cinco de estas pruebas que se hacen con lápiz y papel permite definir la existencia de encefalopatía hepática mínima con una seguridad diagnóstica muy alta. Para ello es necesario corregir los test con tablas de normalidad de la población española. En los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica, la medición de la frecuencia crítica de parpadeo. Esta técnica consiste en que una luz roja parpadea a una frecuencia muy alta, de forma que el ojo humano no lo detecta, esta frecuencia desciende progresivamente hasta que llega a una frecuencia a la que el ojo humano es capaz de detectar el parpadeo. El paciente tiene que identificar a qué frecuencia es capaz de darse cuenta de que la luz parpadea. Si la frecuencia es inferior a 38 Hz el paciente presenta encefalopatía hepática mínima. Esta técnica es barata, fácil de realizar, muy reproducible y tiene la ventaja de que no se ve influenciada por la edad o el nivel de estudios.

Tabla 1. Graduación de la encefalopatía hepática

Grado	Manifestaciones neurológicas
Mínima	Aparentemente normales, pero presencia de alteraciones en las pruebas psicométricas
1	Enlentecimiento mental
2	Falta de atención. Desorientación
3	Somnolencia intensa. Confusión. Posible agitación
4	Coma

¿Qué grados tiene?

La encefalopatía hepática se suele graduar en cinco niveles de gravedad (Tabla 1). La forma más leve es la forma silente, denominada encefalopatía hepática mínima. La distinción entre los diferentes grados se realiza en función de las manifestaciones clínicas, no es necesario realizar pruebas especiales.

¿Cuál es su tratamiento?

El tratamiento de la encefalopatía hepática consiste en corregir los factores precipitantes y en la administración de medicamentos que disminuyen la concentración de amoníaco en sangre. Por ello en todo paciente con encefalopatía hepática se debe realizar un estudio diagnóstico de factores precipitantes. Además se debe valorar en qué proporción contribuye la insuficiencia hepatocelular o la existencia de derivación de sangre portosistémica a través de colaterales venosas o instrumentales (como el TIPS) en la génesis de la encefalopatía. Esta consideración puede ser útil para definir una estrategia terapéutica, por ejemplo, para decidir el momento del trasplante hepático o proceder a la oclusión de colaterales portosistémicas.

El tratamiento de los factores precipitantes consiste en una serie de medidas específicas que se comentan en otros capítulos de este libro. Por ejemplo, en caso de hemorragia por varices se debe proceder a reparar la rotura por medios endoscópicos o farmacológicos, puede ser necesaria una transfusión de sangre y es conveniente evitar la digestión de la sangre mediante su aspiración por una sonda. Si existe infección se deben administrar antibióticos. Los diuréticos pueden haber causado una deshidratación y puede ser necesario aportar suero salino a través de una infusión en la vena. El estreñimiento se trata con laxantes o enemas.

Los medicamentos que se emplean para disminuir el amoníaco plasmático son los disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) y algunos antibióticos (neomicina, rifaximina). Ambos actúan en los intestinos disminuyendo la producción de amoníaco intestinal. Los disacáridos no absorbibles son unas moléculas similares al azúcar, pero que a diferencia del azúcar no se absorben en el intestino delgado y llegan intactos al intestino grueso, donde la flora intestinal los utiliza como alimento. Los efectos contra la encefalopatía hepática aparecen tras la digestión de estas sustancias por parte de la flora intestinal. Debido a que no se absorben en el intestino delgado, a pesar de que tienen un sabor dulzón, no provocan subidas de azúcar y pueden tomarlos los pacientes con diabetes. La lactulosa o el lactitol se presentan en polvos que deben disolverse o en forma de jarabe. Se administran por vía oral o disueltos en agua en forma de enema que se administra por el recto. La forma de enema se reserva para los pacientes que no pueden tragar

o que presentan algún problema intestinal que puede dificultar la llegada del preparado al intestino grueso, que es donde realiza su acción el medicamento. Ambos preparados tienen efecto laxante. La dosis debe ajustarse al número de deposiciones. Es recomendable conseguir de una a tres deposiciones blandas al día. La neomicina y la rifaximina se presentan en forma de comprimidos que se administran por vía oral. Algunos autores los prefieren a la lactulosa o el lactitol. Sin embargo, la seguridad a largo plazo de neomicina y rifaximina no está bien establecida, por lo que se recomienda evitar su administración durante más de seis meses. En algunos pacientes se combinan los diversos medicamentos, pero se desconoce si la combinación es útil.

¿Cómo se previene?

Como se ha comentado previamente, existen una serie de factores que favorecen la aparición de un episodio de encefalopatía hepática. Estos factores incluyen hemorragia digestiva, infección, estreñimiento, deshidratación, trastornos de los electrolitos, efecto de sedantes, insuficiencia renal e ingesta excesiva de proteínas. La prevención de la encefalopatía hepática consiste en prevenir la aparición de estos factores. En caso de varices esofágicas se debe administrar medicación o realizar un tratamiento endoscópico para evitar su rotura, sobre todo si ha presentado una hemorragia digestiva con anterioridad. En los pacientes con ascitis que cumplan determinados criterios se puede prevenir la infección con antibióticos. Es conveniente evitar el estreñimiento con laxantes, como la lactulosa o el lactitol. Se debe ser cuidadoso con el empleo de diuréticos, pues estos pueden causar deshidratación o alteraciones electrolíticas. En ocasiones es preferible tratar la ascitis con punciones repetidas del abdomen (paracentesis). No es conveniente emplear sedantes, en especial del tipo de benzodiacepinas, que pueden tener un efecto sedante exagerado. La dieta debe ser equilibrada y tener una cantidad adecuada de proteínas. Hace unos años se recomendaba hacer una restricción en la cantidad de proteínas en la dieta. Hoy en día se considera que eso no es necesario. La restricción de proteínas empeora el estado nutricional y no mejora la encefalopatía. Algunos autores recomiendan el empleo de un tipo especial de preparados que contienen aminoácidos de cadena ramificada. Estos aminoácidos, que en condiciones normales se encuentran en pequeñas cantidades en la comida, tienen un efecto anabólico, por lo que se emplean preparados ricos en aminoácidos ramificados como suplemento nutricional. No obstante, la eficacia de los aminoácidos ramificados en la encefalopatía hepática es discutida. Por otro lado, debe evitarse la ingesta exagerada de proteínas, por ejemplo varios bistecs, porque ello incrementa el amoníaco en sangre y puede precipitar la encefalopatía hepática.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Evite situaciones de riesgo de accidentes, como manejar maquinaria cortante y conducir vehículos.
- ▶ Si le es muy difícil evitar las situaciones de riesgo, consulte con su médico la realización de pruebas especiales (psicométricas) para valorar mejor el riesgo de accidentes.
- ▶ Tome una dieta variada y equilibrada. No es necesario restringir la ingesta de proteínas, solo evitar la ingesta de grandes cantidades de carne.
- ▶ Evite el estreñimiento empleando laxantes, si es necesario puede utilizar un enema.
- ▶ Utilice los diuréticos con prudencia. No se preocupe por la presencia de un cierto grado de hinchazón en los tobillos, es preferible a la encefalopatía.
- ▶ Ante fiebre, dolor abdominal o deposiciones de color negro consulte a un servicio de urgencias.
- ▶ Ante el inicio de síntomas de encefalopatía, sin que se den las manifestaciones previas, se puede iniciar el tratamiento en domicilio con la administración de un enema de lactulosa o lactitol. Si no mejora deberá acudir a un servicio de urgencias.

Páginas web recomendadas

Página web de la Red Española de Encefalopatía Hepática, un grupo de centros dedicados a la investigación de la encefalopatía hepática. Contiene fórmulas para el empleo de pruebas psicométricas especializadas.

- ▶ redeb.org

Página web de la *American College of Gastroenterology*. Contiene información sobre consejos generales para pacientes con cirrosis hepática, que son los que padecen encefalopatía hepática.

- ▶ www.acg.gi.org/patients/cgp/cgpv03.asp#liver



Cáncer de hígado

Bruno Sangro¹ y Manuel Rodríguez²

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

²Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

¿Qué es y cómo se origina?

El cáncer de hígado es una enfermedad en la que las células del hígado se hacen anormales, crecen sin control y forman un tumor. La célula normal pasa a convertirse en una célula tumoral debido a una acumulación de cambios o mutaciones en su ADN. La mayoría de las veces en que esto ocurre, la célula muere o repara ese daño con el fin de no perpetuar los errores genéticos, pero en otras ocasiones las células siguen con vida y se multiplican ajenas a los mecanismos que regulan el control del crecimiento celular, lo cual da lugar al cáncer. Además, con frecuencia son capaces de emigrar a otros lugares a través de la sangre o de la linfa y pueden empezar a proliferar en un lugar diferente y provocar metástasis. El hígado está compuesto de diferentes tipos de células, por lo que pueden surgir de él distintos tipos de tumores. El más común de ellos es el carcinoma hepatocelular, denominado también hepatocarcinoma o hepatoma porque proviene de los hepatocitos, que son el tipo principal de célula del hígado. Otros tipos de tumores primarios de hígado son los colangiocarcinomas, originados en las células de los conductos biliares intrahepáticos, y los angiosarcomas o hemangiosarcomas, que se originan en las células de los vasos sanguíneos del hígado. Los tumores hepáticos primarios deben diferenciarse de aquellos que se diseminan al hígado desde otras partes del cuerpo, como el páncreas, el colon, el estómago o la mama, entre otros, y que se denominan tumores secundarios o, más comúnmente, metástasis hepáticas. A partir de este momento nos referiremos únicamente al carcinoma hepatocelular, que es el tumor hepático primario más frecuente.

¿Cuáles son los factores que favorecen su desarrollo?

Un factor de riesgo es aquel que aumenta las probabilidades de contraer una enfermedad como el cáncer. Los diferentes tipos de tumores conllevan distintos factores de riesgo; por ejemplo, fumar es un factor de riesgo del cáncer de pulmón. No obstante, el tener un factor de riesgo, o incluso varios, no significa que una persona obligatoriamente vaya a desarrollar la enfermedad.

La cirrosis es el factor más importante para tener un tumor hepático maligno. En España, y en general en los países desarrollados, más del 90% de los tumores hepáticos ocurren en pacientes con cirrosis. Como se explica en la figura 1, la inflamación crónica que precede y acompaña a la cirrosis hace que el ritmo de renovación de las células hepáticas sea mayor de lo habitual, lo que favorece la aparición de mutaciones en el ADN y el desarrollo de focos pretumorales que, en conjunción

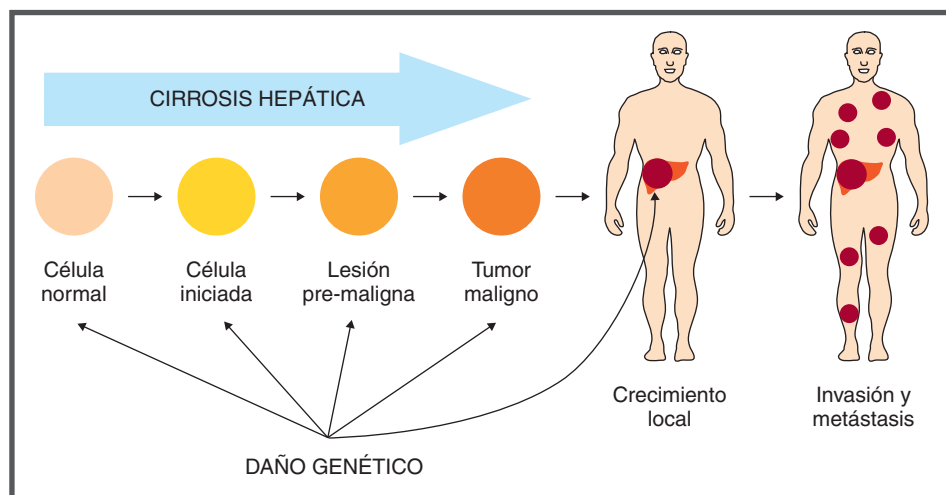


Figura 1. Esquema del desarrollo de un tumor hepático maligno.

con otros factores, pueden poner en marcha el desarrollo del tumor. Las causas de la cirrosis, como ha quedado reflejado en los capítulos previos, son múltiples y, en principio, la cirrosis de cualquier causa predispone al desarrollo de tumores hepáticos. En el momento actual, en el que el tratamiento de las otras complicaciones de la cirrosis ha mejorado sustancialmente, los tumores hepáticos se han convertido en la primera causa de muerte en estos pacientes. El riesgo de desarrollar tumores hepáticos no es el mismo en todas las causas de cirrosis. Es mayor en los pacientes en los que la cirrosis es consecuencia de una hemocromatosis genética (acumulación incontrolable de hierro), seguida de las producidas por los virus de la hepatitis C o B, el alcohol y la cirrosis biliar primaria, mientras que en otras causas el riesgo es más bajo. Por otra parte, el riesgo no es igual en todos los pacientes con cirrosis de la misma causa. En este sentido, la duración de la cirrosis es un factor sumamente importante, de forma que a mayor tiempo de duración, mayor riesgo de desarrollar tumores. En general, el riesgo es mayor en hombres que en mujeres, probablemente debido al efecto favorecedor de las hormonas masculinas y a la coexistencia con mayor frecuencia en los hombres de más de un factor de riesgo. En pacientes con cirrosis originada por el virus de la hepatitis B, la persistencia de la replicación activa del virus supone un incremento en el riesgo de desarrollar tumores. Finalmente, en los pacientes en los que coexiste más de una causa de enfermedad hepática (infección simultánea por virus B o C, o infección por uno de estos virus y alcoholismo), el riesgo es mayor que cuando la cirrosis está causada por un único agente. Otros factores como la diabetes o el tabaquismo parece que también aumentan el riesgo aunque en menor grado.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B puede inducir la aparición de tumores hepáticos en portadores inactivos del virus o en pacientes con hepatitis crónica que no han llegado a desarrollar cirrosis, pero en España este hecho es excepcional (no así en zonas de Asia y África, donde la infección por el virus es endémica y ocurre generalmente en edades muy tempranas de la vida). Por último, la ingestión con la dieta de cantidades elevadas de aflatoxina (toxina de un hongo que contamina con frecuencia alimentos como el maíz, la soja, los cacahuetes y otros frutos secos en países tropicales) es una causa muy importante de tumores hepáticos en países

africanos. Sin embargo, la Unión Europea fijó en su día unos valores límite de aflatoxinas en los productos agrícolas de importación y tanto las autoridades portuarias como sanitarias de los países miembros llevan a cabo controles con asiduidad, por lo que no existe ninguna base para desaconsejar en nuestro medio el consumo de este tipo de alimentos.

Importancia en España

A escala mundial, el hepatocarcinoma es el quinto cáncer más frecuente en hombres y el octavo en mujeres, y ocasiona cada año aproximadamente medio millón de muertes. Sin embargo, existen grandes diferencias geográficas en cuanto a la incidencia de este tumor. Es alta en los países en vías de desarrollo, intermedia en el sur, este y oeste de Europa, y baja en el norte de Europa y América. España se encuentra en una zona intermedia, con entre 5 y 10 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año. En 2002 se diagnosticaron en nuestro país 4.290 nuevos casos, lo que lo sitúa como el décimo cáncer más frecuente. Los tumores hepáticos son la indicación de unos 250 trasplantes hepáticos en España cada año, lo que representa el 25% de las indicaciones del trasplante en adultos. En los últimos años se está observando un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en los países desarrollados y, en cambio, una disminución en aquellos que están en vías de desarrollo. El incremento en los países desarrollados se debe principalmente a un aumento en el número de pacientes con cirrosis por virus C, mientras que el descenso en los que están en vías de desarrollo es atribuible a la eliminación de algunos factores de riesgo, como la infección por virus B, debido a las campañas de vacunación y a una menor exposición a las aflatoxinas.

¿Qué síntomas pueden aparecer?

El hecho de que los tumores hepáticos generalmente asienten sobre una cirrosis hace que las manifestaciones clínicas de ambos procesos se mezclen, por lo que no existen síntomas específicos. Cuando la cirrosis es conocida previamente, un deterioro de la situación clínica, sin causa aparente, debe hacer pensar en la posibilidad de que se haya desarrollado un tumor. También la aparición de diarrea o de dolor abdominal sin otro motivo, la fiebre y pérdida de peso, o la palpación de una masa en la parte superior derecha del abdomen pueden ser el síntoma primero, y siempre que un paciente cirrótico note estos síntomas debe acudir a revisión anticipada. Rara vez los primeros síntomas son los ocasionados por metástasis a distancia: dolores de huesos o tos y fatiga al respirar. En raros casos, la primera manifestación puede ser el dolor abdominal agudo y el *shock* ocasionados por la rotura del tumor con la consiguiente hemorragia dentro de la cavidad abdominal.

¿Cómo se diagnostica?

Aparte de la historia clínica, la exploración física y una analítica general, existen una serie de pruebas útiles para el diagnóstico, que revisaremos a continuación. La alfa-fetoproteína es una proteína que normalmente se encuentra en altas concentraciones en la sangre de los fetos, pero que desaparece poco después del nacimiento. Si aparece en niveles elevados en la sangre de los adultos, sugiere la presencia de un tumor hepático. No obstante, puede encontrarse elevada en otros cánceres, como el de testículo, y en pacientes con enfermedades hepáticas benignas, por lo que su utilidad en el diagnóstico es relativa. Las técnicas de imagen han evolucionado enormemente en los últimos años pero, a pesar de ello, el diagnóstico de tumores hepáticos en estadios iniciales en hígados



Figura 2. Imagen de un tumor hepático asentado sobre una cirrosis que ilustra lo difícil que resulta detectar su aparición con técnicas de imagen.

cirróticos no es fácil. Debe tenerse en cuenta que el hígado con cirrosis es un hígado con múltiples nódulos de regeneración y que los tumores hepáticos se originan como consecuencia de la transformación maligna de uno de esos nódulos, por lo que el diagnóstico diferencial entre un nódulo benigno y un tumor maligno es, en ocasiones, muy complejo, como se ilustra en la figura 2. Los tumores hepáticos suelen tener una característica que los hace diferentes al resto de nódulos hepáticos, y es que reciben la sangre a través de vasos de nueva formación que tienen su origen en ramas de la arteria hepática. Esto permite con frecuencia distinguirlos en las técnicas de imagen con contraste por su patrón característico. Son tres las pruebas de imagen habitualmente utilizadas.

- Ecografía. Es una prueba fácil, cómoda y que no usa radiación, por lo que es el método de elección para el diagnóstico precoz, aunque detecta peor que otras técnicas los nódulos más pequeños. Para mejorar este aspecto se puede emplear la inyección en una vena periférica, generalmente en un brazo, de un contraste que permite observar si la lesión muestra el patrón característico del tumor.
- Tomografía axial computarizada (TC). También llamado *scanner*, es un procedimiento que toma muchas imágenes transversales del cuerpo, mientras el aparato gira a su alrededor y posteriormente una computadora las combina, ofreciendo una imagen final. Exige para ser útil la inyección de contraste yodado, lo que puede causar reacción en personas con alergia al yodo (todo paciente debe siempre informar a su médico si ha tenido alguna vez una reacción a cualquier material de contraste usado en estudios radiológicos). Es muy útil no solo para el diagnóstico sino también para conocer el estadio o la extensión del tumor, por lo que en ocasiones se realiza no solo del abdomen sino también del tórax y del cráneo.
- Resonancia magnética. A diferencia de la TC, no utiliza rayos X sino ondas radiales y potentes imanes. La exploración es más larga que la TC y algo más incómoda, porque el aparato es más cerrado, por lo que puede afectar a las personas con claustrofobia y además emite un sonido retumbante que puede resultar molesto. En esta exploración también se utilizan contrastes que se inyectan a través de una vena periférica, pero que no contienen yodo.

En general, en cualquier cáncer, la biopsia del tumor es el método diagnóstico definitivo. Sin embargo, hoy en día si el paciente es cirrótico, el diagnóstico de un tumor hepático se puede realizar en la mayoría de los casos utilizando solamente los hallazgos de las técnicas de imagen. No obstante, cuando existen dudas o discrepancias en los resultados de las diferentes técnicas, es necesario recurrir a la realización de una biopsia. La biopsia consiste en la obtención de una muestra de tejido mediante la punción del tumor a través de la pared torácica o abdominal, valiéndose generalmente de la ecografía para guiar la aguja hacia el mismo. Como ha quedado reflejado previamente, el diagnóstico de un tumor pequeño en un hígado con cirrosis es difícil e incluso un resultado negativo para cáncer de una biopsia de un nódulo no descarta su existencia, por lo que en ocasiones es preciso realizar incluso más de una biopsia.

¿Es posible el diagnóstico precoz?

Los médicos entendemos como diagnóstico precoz la detección de una enfermedad, en este caso un tumor hepático, en la situación en que se pueden aplicar tratamientos que posibiliten su curación, aunque no la aseguren. En el caso de los tumores hepáticos, el diagnóstico precoz debe hacerse estudiando a personas sin síntomas, ya que por desgracia, cuando los síntomas han aparecido, la situación suele ser demasiado avanzada. Por tanto, las bases del diagnóstico precoz de los tumores hepáticos son tres:

- contar con herramientas de diagnóstico que permitan detectar los tumores en esa situación (generalizando, se trata de aquellos tumores de 5 cm de diámetro o menos);
- delimitar el grupo de pacientes en el que es más probable que el tumor aparezca (carece de sentido examinar constantemente a toda la población para detectar cualquiera de los miles de enfermedades que podemos padecer), y
- disponer de tratamientos que sean eficaces en esa situación (de nada sirve detectar un tumor precoz si no se puede aplicar un tratamiento).

Como ya hemos visto, contamos con tres herramientas excelentes para detectar por visión tumores de pequeño tamaño en un órgano difícil de explorar por ser muy compacto, como es el hígado, que son la ecografía, la tomografía axial computarizada (TC o *scanner*) y la resonancia magnética. Por fortuna, la ecografía es lo suficientemente asequible como para que se disponga de ella en la totalidad de los centros sanitarios, al alcance de la asistencia primaria. Sin embargo, ninguna de estas herramientas, ni las más sofisticadas, permite detectar todos los tumores en ese estado precoz, de forma que en ocasiones los tumores son detectados ya en situación avanzada, cuando la esperanza de tratamiento curativo ha desaparecido. Además de estas pruebas de imagen, se pueden analizar en sangre los niveles de la alfa-fetoproteína. Aunque no es muy sensible (no son nada raros los pacientes con tumores en los que el marcador no se eleva), ni específico (en pacientes con cirrosis pero sin tumor también pueden verse valores altos), puede aportar alguna información útil y no supone una molestia extraordinaria.

Hemos hablado ya de las causas de los tumores primarios hepáticos, por lo que es fácil entender que es en los pacientes cirróticos en quienes hay que centrar la necesidad de un diagnóstico precoz, especialmente si la causa de la cirrosis es una infección vírica crónica, el consumo prolongado de bebidas alcohólicas o determinadas alteraciones congénitas, como la hemocromatosis o el déficit de alfa-1-antitripsina. El mayor riesgo, y por tanto la mayor insistencia, recae en aquellos pacientes de alrededor de 60 años de edad, en los que la enfermedad es más activa (con transaminasas persistentemente por encima de 100) y con niveles ligeramente elevados de alfa-

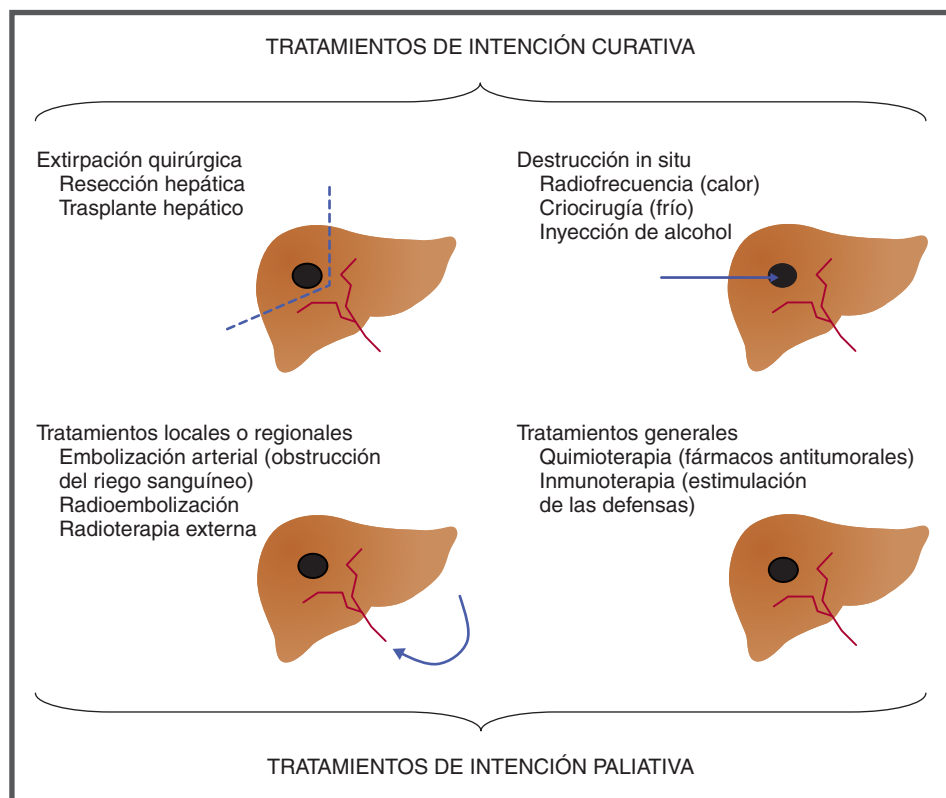


Figura 3. Resumen de las posibilidades de tratamiento de los tumores hepáticos primarios.

fetoproteína. Pero todo paciente cirrótico debe ser objeto de seguimiento. Y, aunque con menor énfasis, debe recomendarse también el seguimiento de todas aquellas personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B, aunque no hayan desarrollado una cirrosis. Por todo ello, la recomendación actual es someter a programas de detección precoz a este grupo de personas mediante la realización de análisis de sangre (alfa-fetoproteína) y ecografía abdominal cada 6 meses. Si en esos estudios se detectan datos sospechosos pero no concluyentes (una alfa-fetoproteína un poco elevada, un nódulo nuevo pero no claramente sospechoso), la siguiente revisión debe adelantarse y no dejar pasar más de 3 meses.

¿Qué tratamientos pueden aplicarse a los pacientes con tumores hepáticos?

Las principales formas de tratamiento de los tumores hepáticos se resumen en la figura 3. El tratamiento de los tumores primarios hepáticos está muy mediatizado por el hecho, que ya hemos comentado, de que muy frecuentemente hemos de tratar dos enfermedades a la vez: el tumor y

la cirrosis. Y a menudo una enfermedad entorpece o dificulta el tratamiento de la otra. Ello ocurre especialmente en relación con la cirugía. En casi cualquier otro órgano del cuerpo humano, el tratamiento de elección de un tumor maligno cuando no es excesivamente grande es la extirpación quirúrgica. En el caso del hígado, las posibilidades de operar se ven limitadas no por el tamaño de la lesión sino fundamentalmente por el estado del resto del hígado, que no suele ser óptimo. Por eso, son realmente pocos los pacientes en los que se puede extirpar quirúrgicamente el tumor. Una alternativa razonable para solventar ese problema es el trasplante hepático, ya que en este caso, el estado del hígado sobre el que asienta el tumor no importa. Y además, resulta un tratamiento especialmente atractivo porque soluciona ambas enfermedades a un tiempo. El problema es que los hígados donados son un bien escaso y hay más demanda que oferta. La consecuencia de esta escasez es que, en casi todos los países del mundo, solamente se considera posible el trasplante cuando los resultados son óptimos, y eso solo ocurre cuando la enfermedad está muy limitada. Por ello, la creencia general –muy lógica, por otra parte– de que el trasplante puede ser una solución a la desesperada, cuando ya no hay otra opción, es opuesta a la realidad de la práctica médica, en la que el trasplante se indica solo en etapas muy precoces.

Aún así, cuando la enfermedad no se ha extendido fuera del hígado existen varias alternativas a la extirpación quirúrgica. Una son los procedimientos que llamamos de ablación percutánea. Este término se refiere a procedimientos que buscan destruir el tumor allí donde está, por métodos que se aplican con agujas que atraviesan la piel. Básicamente se trata de introducir agujas en el interior del tumor guiándolas con técnicas de imagen (sobre todo con ecografía), para una vez allí destruir el tumor por medios físicos o químicos. Los métodos químicos consisten en la inyección de alcohol u otras sustancias; y los métodos físicos, en la aplicación de un intenso calor (termoablación) o frío (crioablación). La elección de una u otra técnica depende de factores diversos, como el lugar del hígado en el que están situados, el tamaño de las lesiones y la experiencia o incluso la disponibilidad de ellas en un determinado centro médico. En cualquier caso, estas técnicas solo son plenamente eficaces en tumores pequeños, de no más de 5 cm de diámetro.

Cuando los tumores son mayores o, siendo pequeños, son más de 3 o 4, aún cabe aplicar tratamientos eficaces si no hay enfermedad fuera del hígado. Son los llamados tratamientos vasculares, porque se llevan a cabo inyectando partículas a través de la arteria hepática, la principal arteria que lleva la sangre al hígado. El más extendido de ellos es la embolización arterial, en la que las partículas que se inyectan obstruyen los vasos que llevan la sangre al tumor y lo dejan exangüe. Cuando, como es lo más habitual, esas partículas se mezclan con un fármaco quimioterápico para que actúe directamente allí donde se necesita, al procedimiento se le llama quimioembolización arterial. Distinto es el caso cuando se inyectan partículas más pequeñas pero cargadas de radiación, un procedimiento que se llama radioembolización o radiación interna selectiva. El objetivo en este caso es que las partículas lleguen al tumor y, alojadas allí permanentemente, la radiación que emiten destruya los tumores. Tanto en el caso de la quimioembolización como en el de la radioembolización, cuando el tratamiento no puede hacerse de forma selectiva porque los tumores son numerosos, la acción de la falta de riego o de la radiación sobre el hígado que los aloja puede hacerle daño, especialmente si es cirrótico. Y lo que se gana por un lado puede perderse por otro. Sin embargo, la quimioembolización ha demostrado, en estudios con muchos pacientes, que mejora la supervivencia de los pacientes tratados. En cambio, aún no disponemos de este tipo de confirmación en el caso de la radioembolización.

Cuando la enfermedad se ha extendido fuera del hígado, no existe ningún tratamiento que pueda recomendarse de una manera generalizada por considerarse útil. Y eso es porque los fár-

macos quimioterápicos no suelen ser eficaces en este tumor. Al menos los fármacos clásicos, ya que existen fundadas esperanzas, que en algún caso son ya más que esperanzas, de que una nueva generación de fármacos, los llamados agentes biológicos, lo sean. De hecho, es más que probable que en los próximos dos años se apruebe el uso de alguno de estos agentes para el tratamiento del hepatocarcinoma. Una ventaja añadida de estos fármacos es que, en general, su perfil de toxicidad, es decir, sus efectos secundarios, son bastante aceptables.

Por último, es necesario saber que hay un subgrupo de pacientes en los que el pronóstico en realidad no depende de la evolución del tumor sino de la evolución de la cirrosis. Suelen ser pacientes con ictericia o ascitis, y con un estado general muy deteriorado. En estos casos, el tratamiento del tumor no debe siquiera plantearse porque no solo resulta inútil, sino que puede empeorar la calidad de vida con los efectos secundarios de los tratamientos.

¿Se puede prevenir?

La prevención de un tumor, como la de cualquier enfermedad, es siempre el mejor de los tratamientos. A estas alturas, queda claro que la prevención pasa por evitar las enfermedades que producen cirrosis. Afortunadamente buena parte de ellas son prevenibles. La cirrosis alcohólica, favoreciendo un consumo moderado de bebidas alcohólicas y haciendo que el hígado sea objeto de estudio en los chequeos de salud como ahora lo es el corazón, de forma que se detecte a aquellas personas en las que el alcohol está dañando el hígado antes de que desarrollen cirrosis. Las cirrosis víricas, detectando la enfermedad precozmente cuando los tratamientos antivirales pueden evitar la progresión a cirrosis. Y en el caso del virus de la hepatitis B, vacunando a toda la población (este es el objeto de los programas de vacunación en la primera infancia y la adolescencia). Recientemente se ha puesto de manifiesto que las consecuencias que en el hígado tiene el llamado síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertensión y alteración de los análisis de colesterol y triglicéridos) podrían favorecer el desarrollo de tumores hepáticos. Y esto supone otra razón más para aconsejar el control de estos pacientes, además del ya bien sabido riesgo cardiovascular.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ El tumor hepático primario más frecuente, el hepatocarcinoma, es generalmente la complicación de una cirrosis, que puede tener cualquier origen: infecciones víricas crónicas, alcohol u otras causas.
- ▶ El hepatocarcinoma, que afecta más a hombres, es en España el décimo cáncer más frecuente: se diagnostican más de 4.000 nuevos casos al año y es la razón de 250 trasplantes hepáticos anuales.
- ▶ Para hacer todo lo posible por evitar su aparición, los pacientes con cirrosis deben evitar el consumo de alcohol y tabaco, así como el sobrepeso y la diabetes, por lo que son recomendables una dieta equilibrada y un ejercicio físico regular.
- ▶ En los pacientes cirróticos, los síntomas más frecuentes que pueden delatar la aparición de un tumor, y por tanto deben adelantar la consulta al médico, son el empeoramiento de la enfermedad sin razón aparente, la diarrea o dolor abdominal sin otro motivo, la fiebre y la pérdida de peso.
- ▶ El hígado, especialmente el hígado cirrótico, es muy difícil de explorar, por lo que para el diagnóstico habitualmente hace falta hacer más de una prueba de imagen (ecografía, TC y resonancia magnética), unos análisis de marcadores tumorales y, en ocasiones, una biopsia por punción de la lesión.
- ▶ Debe intentarse el diagnóstico precoz en los pacientes de mayor riesgo, que son los cirróticos y las personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B, mediante la realización de análisis de sangre (alfa-fetoproteína) y ecografía abdominal cada 6 meses.
- ▶ En los tumores pequeños, generalmente en aquellos de menos de 5 cm, la cirugía (resección o trasplante) o el tratamiento a través de la pared abdominal con agujas que generan calor o inyectan alcohol pueden curar la enfermedad en muchos casos.
- ▶ Elegir el mejor de entre estos tratamientos depende mucho de cada paciente y de cada centro y lo que puede ser mejor para un paciente no necesariamente ha de serlo para otro.
- ▶ Cuando estos tratamientos de intención curativa no son aplicables, algunos pacientes aún pueden ser tratados con terapias paliativas locales del hígado aplicadas a través de la arteria hepática.
- ▶ Los continuos esfuerzos de la investigación médica y farmacéutica están dando ya los primeros resultados para encontrar fármacos eficaces en el tratamiento de estos tumores, que ayudarán a mejorar su pronóstico. A ello pueden contribuir los pacientes participando en los ensayos clínicos, que son la forma de probar los fármacos experimentales con todas las garantías debidas en nuestra sociedad.

Páginas web recomendadas

Sociedad Americana del Cáncer

- ▶ www.cancer.org/docroot/ESP/content/ESP_5_1X_Que_es_25.asp?

Manual Merck

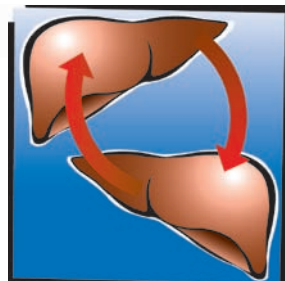
- ▶ www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_10/seccion_10_120.html

Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos

- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/livercancer.html

Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos

- ▶ www.cancer.gov/espanol/tipos/gastrointestinal



Trasplante hepático

Marina Berenguer Hayden¹

y Valentín Cuervas-Mons Martínez²

¹Servicio de Medicina Digestiva, Hospital la Fe, Ciberehd, Valencia

²Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

El trasplante de hígado es una operación que consiste en quitar el hígado enfermo y colocar otro hígado sano, denominado injerto, en el mismo lugar (Fig. 1). No es un paso fácil de dar, pero el trasplante de hígado puede salvar su vida.

Casi todas las enfermedades graves del hígado se pueden tratar con el trasplante hepático. Las enfermedades más frecuentes por las que se realiza el trasplante hepático en el paciente adulto son la cirrosis hepática causada por infección crónica por el virus C y la cirrosis hepática causada por el consumo crónico de alcohol (Fig. 2). Otras enfermedades del hígado que pueden necesitar un trasplante son el hepatocarcinoma (cáncer de hígado) y ciertas enfermedades metabólicas (por ejemplo, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, fibrosis quística). En niños, las principales indicaciones de trasplante son la atresia de las vías biliares (enfermedad que causa obstrucción del flujo de la bilis como consecuencia del cierre total o parcial de los conductos biliares, lo que causa acumulación de bilis en el hígado) y los problemas metabólicos.

¿Cómo se sabe si una persona con alguna de las enfermedades anteriores necesita un trasplante de hígado?

Cuando el hígado no realiza bien su trabajo (insuficiencia hepática) el paciente puede tener problemas, tales como: 1) retención de líquidos en el organismo, que se manifiesta por hinchazón de piernas (edema), sobre todo alrededor de los tobillos, e hinchazón del abdomen por acumulo de líquido en su interior (ascitis); 2) vómitos de sangre porque se rompen unas venas (varices) que se hinchan en el esófago o en el estómago; 3) comportamientos extraños, falta de concentración, cambio en el ritmo del sueño y pérdida de conciencia (encefalopatía); 4) color amarillo en los ojos y la piel (ictericia); y, 5) alteraciones en los análisis de sangre (albúmina baja, bilirrubina alta, alteraciones en las pruebas que miden la coagulación de la sangre). La insuficiencia hepática puede ser aguda, cuando se desarrolla en pocos días o semanas, o crónica, que es la forma más frecuente y cuya principal causa es la cirrosis hepática. El modo en que se presentan estas alteraciones varía según el tipo de enfermedad que provoca la insuficiencia del hígado. Así, los pacientes con insuficiencia hepática aguda generalmente tienen encefalopatía y problemas en la coagulación de la sangre, mientras que los pacientes con cirrosis suelen tener ascitis, hemorragia digestiva y malnutrición. Existen tratamientos médicos para todas estas complicaciones, que pueden ser eficaces durante períodos prolongados de tiempo. Cuando los

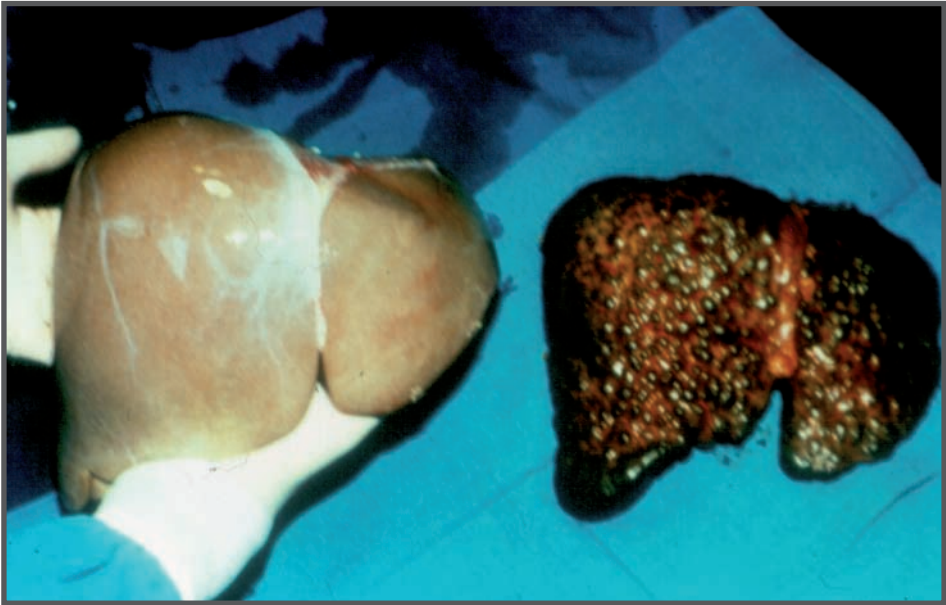


Figura 1. Hígado sano, procedente de un donante cadáver (izquierda) e hígado enfermo, con cirrosis hepática (derecha).

problemas persisten y los tratamientos habituales no son eficaces o no se pueden realizar, podría ser necesario un trasplante hepático. En ocasiones, tras un periodo inicial en el que se necesita medicación para tratar estas complicaciones, se logra revertir el proceso al eliminar la causa que daña el hígado (por ejemplo, abandonar el alcohol en pacientes con cirrosis alcohólica, eliminar el virus de la hepatitis C o el virus de la hepatitis B mediante tratamientos antivirales en pacientes con cirrosis por VHC o VHB) y es posible que dejen de ser necesarios los medicamentos que tratan las complicaciones y el trasplante.

Para clasificar el grado de insuficiencia hepática (es decir, la gravedad de la enfermedad) en los pacientes con cirrosis hepática los médicos utilizan dos escalas: la clasificación de Child-Pugh y el índice MELD (en adultos) o PELD (en niños). La clasificación de Child-Pugh es un sistema de puntuación que incluye los resultados de varias pruebas de laboratorio (bilirrubina, que mide la eficacia con que el hígado excreta la bilis; INR o tiempo de protrombina, que mide la capacidad del hígado para producir factores de coagulación de la sangre, y albúmina, que mide la capacidad del hígado para mantener la nutrición) y síntomas de enfermedad hepática (ascitis y encefalopatía). Una puntuación total de 5-6 se considera grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 puntos es grado B (afectación funcional significativa), y 10-15 puntos es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con la supervivencia esperada del paciente al año y a los dos años, y nos orientan sobre la necesidad del trasplante y sobre su urgencia. Así, el trasplante no suele estar indicado en pacientes con grado A (salvo en algunas circunstancias especiales). Los índices MELD (para pacientes adultos) y PELD (para pacientes menores de 18 años) son modelos matemáticos de predicción de la supervivencia de una persona con insuficiencia hepática crónica, basados en los valores de bilirrubina, INR y

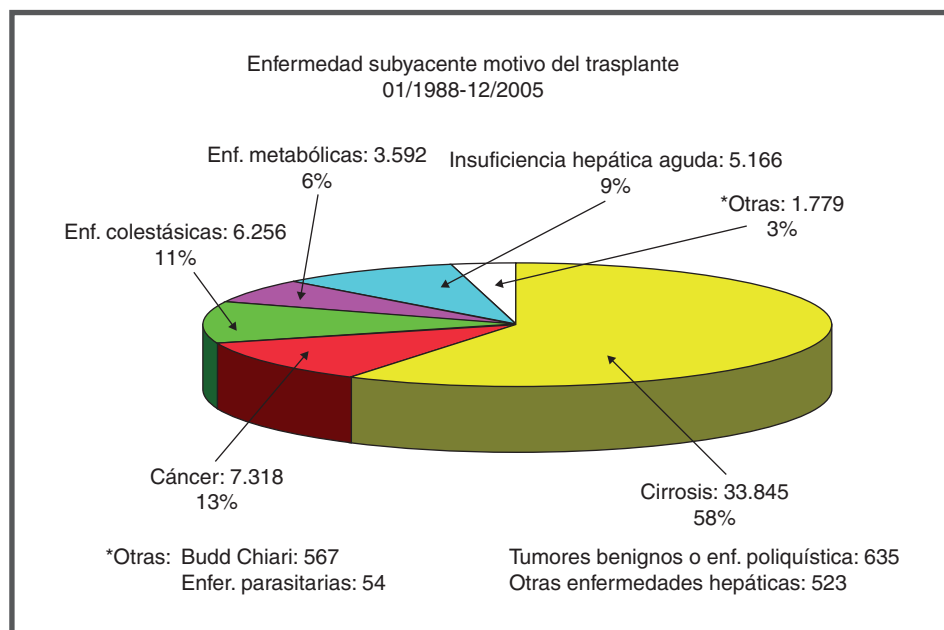


Figura 2. Enfermedades por las que se ha realizado trasplante hepático en Europa durante los años 1998 y 2005 (tomado del Registro Europeo de Trasplante Hepático [www.eltr.org]).

creatinina, que miden la función del riñón (la reducción de la función del riñón suele estar relacionada con una enfermedad hepática grave). Este proceso se hace por ordenador y asigna a cada individuo un número del 6 (poco enfermo) al 40 (gravemente enfermo). El PELD es similar al MELD, pero usa ciertos criterios diferentes para reconocer las necesidades específicas de crecimiento y desarrollo de los niños. Cuanto más alta sea la calificación PELD, mayor será el riesgo de morir de una enfermedad del hígado. Ambas escalas, MELD/PELD y Child-Pugh, son similares en la predicción de la supervivencia al año en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.

¿Cuántos puntos hay que tener en estas escalas para poder recibir un trasplante?

Existen muchos más pacientes con enfermedades graves del hígado que injertos disponibles para trasplante. Por ello, los médicos tenemos que escoger dentro de todos estos pacientes a los más graves y a los que el trasplante se les puede realizar con éxito. El primer paso es decidir si el paciente necesita un trasplante de hígado y si esa es la mejor solución para él. Para ello, el hepatólogo o el cirujano de trasplante revisarán con el paciente su problema de salud y le realizarán exámenes de sangre, pruebas radiológicas y otras exploraciones para conocer la gravedad de la enfermedad que padece, para saber si se le puede realizar el trasplante con éxito y si su organismo está lo suficientemente fuerte para poder superar la operación y las complicaciones que puede tener como consecuencia de la operación y de las medicinas que necesitará para que

el cuerpo acepte el nuevo hígado. El Comité de Selección del Equipo de Trasplante revisará el historial médico, con los resultados de estos análisis y pruebas. Algunos pacientes no están tan graves como para necesitar un trasplante, y se les aconseja que acudan a revisiones periódicamente para ver la evolución de la enfermedad. Si la enfermedad empeora, le realizarán de nuevo las pruebas anteriores, para determinar si ha llegado el momento del trasplante. Otros pacientes están muy enfermos y las posibilidades de sobrevivir al trasplante son muy pocas, o tienen otros problemas por los que no se puede realizar el trasplante. En estos casos el Comité no aprobará el trasplante, ya que ese hígado será más útil para otros pacientes con más posibilidades de vivir muchos años con el nuevo hígado.

En situaciones intermedias entre las anteriores, los médicos pueden aconsejar el trasplante e incluir al paciente en lista de espera, si este está de acuerdo con dicha decisión. Como criterio mínimo para que un paciente con cirrosis hepática se incluya en lista de espera para trasplante se precisa que tenga un deterioro de la función hepática, objetivado como clasificación B 7 de la escala de Child-Pugh, o 10 puntos en el índice MELD, o complicaciones específicas de la cirrosis (ascitis, infección de la ascitis y encefalopatía). En los pacientes con cáncer de hígado se indica el trasplante cuando se cumplen ciertas condiciones bien definidas, independientemente del grado de insuficiencia hepática (es decir, independientemente del grado de Child-Pugh o MELD). Estas condiciones valoran el riesgo de recurrencia del cáncer de hígado después del trasplante. Si el riesgo es demasiado alto, el trasplante no estará indicado (por ejemplo, cuando ya hay metástasis, es decir, cáncer a distancia del hígado).

¿Qué pasa en la lista de espera?

En todo momento los profesionales de la unidad de trasplante garantizan la selección adecuada del mejor receptor para cada injerto, respetando los principios de justicia (primero el paciente más enfermo, que más lo necesita) y de beneficencia (los órganos deben distribuirse de forma que se obtenga el mayor beneficio global), sin discriminación por razones sociales o económicas. No obstante, existen pacientes que tienen prioridad absoluta a la hora de acceder a un posible trasplante hepático, como son los pacientes con insuficiencia hepática aguda y una expectativa de vida menor de 7 días sin un trasplante. Estos pacientes se incluyen en la categoría de urgencia O y tienen prioridad nacional para recibir un órgano. En todos los demás casos se utilizan el índice MELD/PELD o la escala Child-Pugh para elegir al paciente una vez que llega un hígado, de tal modo que los pacientes con mayor puntuación (más graves) tienen prioridad para recibir el trasplante. El índice MELD/PELD y la escala Child-Pugh se actualizan en cada revisión que le realizan mientras esté en la lista de espera. Esto ayuda a asegurar que los hígados donados se ofrecen a los pacientes que más lo necesitan en ese momento. Existen algunas situaciones en las que el índice MELD y la escala Child-Pugh no reflejan la necesidad de trasplante. En esos casos, los médicos pueden buscar una calificación más alta que la determinada por las pruebas de laboratorio.

El tiempo que el paciente debe esperar hasta que llegue un donante adecuado es muy variable. El tiempo medio de espera en España es de 165,5 días, y la mitad de los pacientes se trasplantan dentro de los primeros 3-4 meses. No obstante, esta cifra varía según el grupo sanguíneo y las medidas (talla, peso...) del paciente, así como de unos hospitales a otros.

Cuando se encuentra un donante con el mismo grupo sanguíneo (al igual que si se tratara de una transfusión sanguínea) y con un peso y talla similares a los del paciente receptor, el equipo

de trasplante se pondrá en contacto con este. Por ello, los pacientes deben estar localizables las 24 horas del día. Cuando se produce la llamada se recomienda escuchar atentamente las recomendaciones, mantener la concentración y la calma, coger las pertenencias más básicas y acudir al hospital lo antes posible. El factor tiempo es clave, ya que los órganos generados de donante cadáver, una vez extraídos del cuerpo del donante, tienen una vida limitada.

Cuando el paciente llega al hospital, el médico responsable y el personal de enfermería lo reciben en la unidad de trasplante, se le realiza una exploración física, análisis de sangre y en ocasiones de orina, y pruebas rutinarias (radiografía del tórax, electrocardiograma) y se resuelven las dudas que tenga sobre la operación. En ocasiones, se le realizan pruebas especiales, tales como un TC o una paracentesis (pincharle el abdomen para extraer líquido). El paciente debe firmar un documento en el que acepta que se le realice la operación y declara que conoce los problemas y complicaciones que puede tener (salvo que lo haya firmado con anterioridad). Es posible que se le solicite participar en un estudio (ensayo clínico) con nuevas medicaciones, para conocer mejor las combinaciones de medicamentos para evitar el rechazo u otros problemas del trasplante, ya que continuamente se están haciendo nuevos estudios para aprender a salvar más vidas y ayudar a la gente a vivir más y mejor.

¿Existe la posibilidad de que después de la llamada para el trasplante no se haga la operación?

El trasplante puede suspenderse en cualquier momento, incluso antes de la intervención quirúrgica, porque el hígado del donante no esté lo suficientemente bien para trasplantarlo o por otro tipo de problemas durante la extracción. Esto no pasa con frecuencia, pero siempre es preferible esperar un órgano adecuado, con las máximas garantías para superar el trasplante, que implantar un órgano que una vez trasplantado seguro que no va a funcionar bien.

¿Cómo se realiza un trasplante de hígado?

Cuando el paciente está en el quirófano y lo duermen (anestesia) se le conectan cables en el cuerpo para controlar el funcionamiento del corazón, los pulmones y la tensión arterial. La operación se practica a través de un corte largo que se hace a ambos lados de las costillas. La operación consiste en quitar el hígado enfermo y colocar, en el mismo lugar, el hígado sano del donante. Para ello hay que cortar y sellar los cuatro vasos sanguíneos que conectan el hígado con el resto del cuerpo y el tubo que lleva la bilis desde el hígado al intestino (vía biliar). La retirada del hígado enfermo es una de las partes más delicadas de la operación, ya que la sangre de los enfermos de hígado que se trasplantan no coagula bien, y el hígado enfermo está pegado a los tejidos vecinos, lo que conlleva un gran riesgo de hemorragia. Una vez el cirujano de trasplante tiene el hígado del donante preparado, cose estos vasos y la vía biliar a los vasos y vía biliar del hígado del donante. Aunque esto pueda parecer relativamente fácil, la operación es muy compleja y puede precisar el trabajo durante seis o doce horas, en función del grado de dificultad, de al menos tres cirujanos, dos anestelistas y dos o tres enfermeros.

Una vez terminado el trasplante, el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos para controlar la frecuencia respiratoria, las pulsaciones, la tensión arterial y la temperatura. Mientras el paciente despierta tiene un tubo en la tráquea conectado a un respirador para ayudarle a respirar. Este tubo se retira a las 24-48 horas, cuando esté completamente despierto y lo

suficientemente fuerte para poder respirar por sí mismo, aunque no es infrecuente que se mantenga más tiempo. Además, se dejan unas gomas (drenajes) en la pared lateral del abdomen para que salgan los líquidos que se producen después de la operación, y un tubo pequeño dentro de una vena en la zona del cuello (vía central), para sueros y medicación.

Después de la cirugía, el equipo médico y de enfermería vigila al paciente constantemente y le realizan análisis de sangre, ecografías y rayos X para asegurarse de que está bien, para comprobar el buen funcionamiento del nuevo hígado y detectar lo antes posible cualquier problema. El tiempo medio de permanencia en la unidad de cuidados intensivos varía entre 1 y 4 días, conforme la evolución del cuadro clínico. Después se traslada al paciente a una habitación normal del hospital, donde permanece entre 10 y 14 días. Es hora de volver a casa. Comienza una nueva vida.

Una vez en casa, es preciso realizar consultas con el médico y realizar exámenes de sangre con frecuencia variable, en función de la situación del paciente. Generalmente se realizan dos o tres veces por semana durante el primer mes, luego cada 1-3 meses hasta completar un año y posteriormente al menos una vez al año, indefinidamente. En determinados casos los médicos pueden solicitar la realización de exploraciones como radiografías, ecografías o una biopsia de hígado si aparecen alteraciones en el funcionamiento del nuevo hígado.

¿Qué complicaciones se pueden presentar?

Cualquier paciente al que se le realiza una operación importante, como es el trasplante de hígado, puede tener complicaciones. No hay que alarmarse por ello, ya que la mayoría de los pacientes tienen algún tipo de complicación. Las siguientes pueden ser algunas cosas que pueden suceder y que necesitan tratamiento:

- El nuevo hígado no funciona. A veces, y por diversas causas, generalmente relacionadas con lo bueno que es el hígado que le han puesto, este hígado nuevo no trabaja como debería. Esto es grave. Significa que el paciente debe ponerse en la lista de trasplante urgente y obtener un nuevo hígado en unos días.
- Problemas quirúrgicos. Puede haber un sangrado después de la cirugía o puede que el conducto biliar o los vasos sanguíneos queden muy estrechos o se obstruyan. Esto se puede resolver con una cirugía, pero a veces puede ser tratado sin necesidad de cirugía.
- Rechazo agudo. Cuando se produce un trasplante, recibimos un nuevo órgano, hecho que hace que el organismo lo reconozca como extraño y sea atacado por el sistema inmunitario (nuestras defensas). El rechazo es algo común y no significa que el paciente pueda perder su hígado. Puede que ni siquiera lo sienta. El rechazo puede aparecer desde el primer momento en las primeras semanas o incluso años más tarde. Se clasifica en dos tipos:
 - El rechazo agudo, que suele responder a los tratamientos disponibles y en ocasiones incluso no requiere tratamiento adicional.
 - El rechazo crónico, que suele aparecer más tardíamente, es más difícil de tratar y muchas veces se debe al abandono voluntario o involuntario de la medicación inmunosupresora. La prueba definitiva para detectar el rechazo es la biopsia hepática, que consiste en tomar una muestra de tejido y analizarlo. Es sencilla y poco dolorosa.
- Infecciones. Son complicaciones propias de cualquier operación y la mayoría de los pacientes sufren al menos una infección después del trasplante. Las infecciones más frecuentes son las de la herida quirúrgica, orina, pulmón y colecciones de líquido infectado dentro del

abdomen. La aparición de infecciones no debe causar preocupación, ya que aunque prolongan de forma significativa el ingreso, en un porcentaje altísimo se curan con medicamentos antiinfecciosos u otros tratamientos.

- Reaparición de la enfermedad. Las enfermedades que dañaron el primer hígado pueden reaparecer en el nuevo órgano. El daño que causan es muy variable, pero a veces es necesario un segundo trasplante.
- Cáncer. Las personas trasplantadas tienen un riesgo más alto de desarrollar algunos cánceres, especialmente cáncer de piel y, con menos frecuencia, tumores de la sangre. Es importante tomar unas medidas para evitar o reducir el riesgo, tales como abandonar completamente el tabaco y utilizar protectores adecuados del sol.

¿Qué tratamiento hay que seguir antes y después del trasplante?

Para evitar el rechazo, tenemos medicamentos (denominados inmunosupresores) cuya función principal es disminuir las defensas para que estas no ataquen al nuevo órgano. Los principales inmunosupresores son ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y prednisona, sirolimus y everolimus. El paciente no toma todos estos medicamentos, sino solo dos o tres de ellos. No todas las personas trasplantadas toman los mismos medicamentos o la misma dosis. El tratamiento es especial para cada persona y para cada momento. La dosis y el número inicial de estos medicamentos se va disminuyendo progresivamente hasta alcanzar una dosis mínima o de mantenimiento. La dosis y la medicación que tome cada paciente dependen del peso, del tiempo desde la cirugía (cuanto más tiempo desde el trasplante menos dosis se necesita), del resultado de los análisis de sangre y de la cantidad (nivel) en la sangre de la medicación. No debe olvidarse nunca y se debe procurar tomarla en un horario fijo. Esto es el seguro de vida del nuevo hígado, ya que cualquier interrupción en el tratamiento inmunosupresor, aún meses o años después del trasplante, excepto en casos muy raros, desencadena un rechazo de difícil control. Estos medicamentos inmunosupresores favorecen la aparición de infecciones y otras complicaciones, tales como aumento de la tensión arterial, aumento del azúcar (diabetes) y del colesterol en la sangre. En caso de presentar dichas complicaciones, el médico aconsejará medicamentos para tratarlas.

¿Cuáles son las posibilidades de curación después del trasplante?

Los resultados del trasplante hepático han mejorado de modo muy notable durante los últimos veinte años. Actualmente, más del 85% de los pacientes que se trasplantan de hígado están vivos al año de la operación (Fig. 3). La mitad de los pacientes a los que se les realizó el trasplante de hígado en España durante los años 1991 y 1993 están vivos quince años después, y se prevé que de los pacientes trasplantados durante los años 2000 y 2002, la mitad estarán vivos 18 años después.

La supervivencia a largo plazo también es razonablemente elevada, de alrededor del 70 y del 60% a los cinco y diez años, respectivamente. La mayoría de los pacientes trasplantados tiene una calidad de vida casi similar a la de la población general. La supervivencia del paciente después del año del trasplante hepático está limitada principalmente por la recidiva de la enfer-

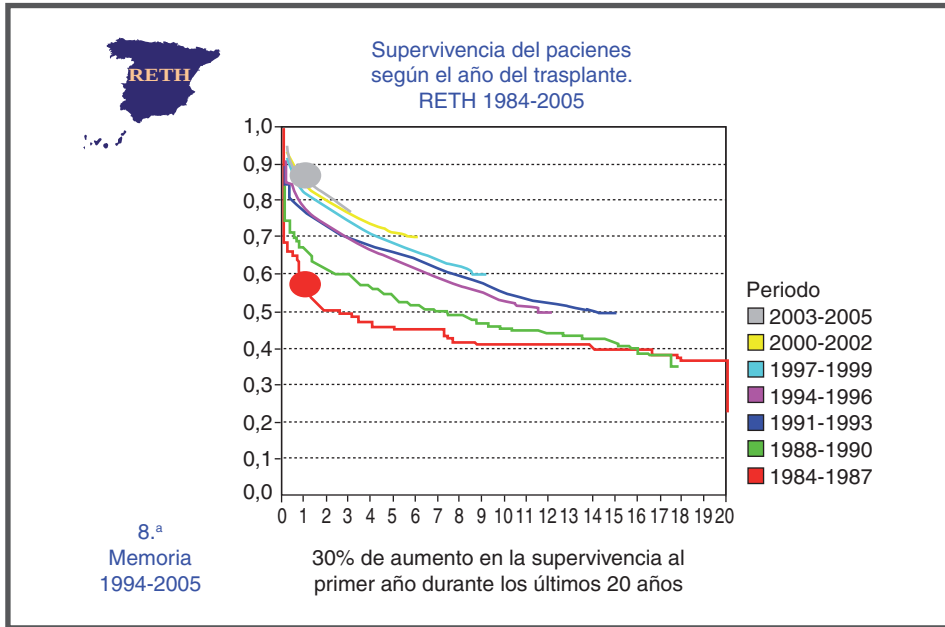


Figura 3. Supervivencia del paciente según el año en el que se realizó el trasplante. Supervivencia del 85,5% al año del trasplante en los pacientes trasplantados durante los años 2000-2002 (línea amarilla) y 2003-2005 (línea gris) (tomado del Registro Español de Trasplante Hepático [RETH]. Octava memoria, años 1984-2005).

medad por la que se realizó el trasplante, especialmente la recidiva de la cirrosis por el virus C, por la aparición de cánceres y por las enfermedades de corazón o de los vasos sanguíneos (accidentes cerebrovasculares, infartos). El estilo de vida puede ayudar a reducir estas complicaciones. Es particularmente importante mantener un ejercicio físico moderado y una dieta equilibrada, así como evitar el sobrepeso y el consumo de tabaco y alcohol.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Mientras esté en lista de espera, procure llevar una vida lo más normal posible dentro de sus posibilidades y siga el tratamiento y las visitas indicadas por su médico. Contacte con otras personas trasplantadas.
- ▶ Un trasplante de hígado significa prolongar la vida. Pero el éxito dependerá, y mucho, de usted mismo. Es preciso cuidar bien del nuevo órgano y, para eso, es necesario seguir correctamente todas las orientaciones dadas por el equipo de trasplantes y aclarar cualquier duda sobre el tratamiento.
- ▶ No olvide nunca tomar su medicación para evitar el rechazo. Esto será el seguro de vida de su nuevo hígado. Cada medicamento tiene unas horas adecuadas para su toma, especialmente los inmunosupresores. No debe alterarse sin consulta el horario de medicación que ha prescrito el centro.
- ▶ No tome ningún tipo de medicamento sin orientación médica. Eso también es válido para medicamentos para dolor, fiebre, gripes y resfriados. La toma de medicaciones sin prescripción puede disfrazar infecciones serias y alterar el efecto de los medicamentos prescritos.
- ▶ El estilo de vida que lleve influye en los resultados del trasplante. Es particularmente importante que mantenga un ejercicio físico moderado y una dieta equilibrada, y que evite el sobrepeso y el consumo de tabaco y alcohol.
- ▶ Después del trasplante necesitará que su médico le examine periódicamente durante toda la vida. Es muy importante que cumpla todas sus citas médicas.
- ▶ Siempre que acuda a otra consulta médica, distinta de la Unidad de Trasplante, no olvide mencionar que tiene un trasplante de hígado y todos los medicamentos que está tomando.
- ▶ Siempre que tenga una duda consulte con su médico de cabecera o llame a la Unidad de Trasplante.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.unos.org
- ▶ www.fneth.com/fneth.htm
- ▶ www.trasplantis.net/WebPacientes/



Enfermedades hepáticas en la infancia

Ángeles Ruiz Extremera¹ y Paloma Jara Vega²

¹Profesora titular de Pediatría, Universidad de Granada, Hepatología Infantil, Hospital Universitario S. Cecilio, Granada

²Profesora asociada, Universidad Autónoma, Jefe del Servicio de Hepatología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Hepatitis en el niño

La hepatitis es una inflamación del hígado que produce destrucción de las células hepáticas. Las más frecuentes en la infancia son las producidas por los virus que tienen una especial predilección por el hígado.

¿Cuáles son los tipos de hepatitis víricas más frecuentes?

Las hepatitis víricas se denominan con las letras del abecedario. Las más frecuentes son la hepatitis A (VHA), la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC).

¿Cómo se contagian?

Cada virus tiene una forma de contagio distinta.

Virus de la hepatitis A. Se elimina por las heces, por tanto, la vía de transmisión es fecal-oral. Las principales formas de contagio son: 1) por contacto directo con una persona infectada; 2) por consumir alimentos o agua contaminados por este virus; 3) por vía sanguínea, es muy raro (por contacto con sangre de un sujeto en el periodo de viremia) y sucede sobre todo en drogadictos (adolescencia); 4) por contacto sexual oral-anal (situaciones de abuso sexual en niños); 4) cuando se hacen viajes a países donde el virus es muy frecuente y las medidas higiénicas muy deficientes. A veces la infección ocurre en forma de brotes y afecta a varios niños y personas mayores, por ejemplo, en guarderías, escuelas, campamentos o en el entorno familiar. Es necesario el lavado de manos, sobre todo después de ir al servicio o de cambiar los pañales a un bebé y antes de comer. Lavar la fruta, la verdura y las hortalizas antes de consumirlas y no comer marisco crudo son las principales medidas para evitar el contagio de esta hepatitis.

Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. El virus B se puede contagiar por contacto con secreciones corporales: secreciones vaginales y semen. También el hijo puede adquirir la infección durante el parto, si la madre tiene alguno de estos virus; es lo que se conoce como transmisión vertical. Para el virus B esta forma de transmisión era muy frecuente, entre un 12 y un 90%, según la situación vírica de la madre. En nuestro país, con la administración de inmunoprofilaxis (vacuna y gammaglobulina) a los hijos de madres positivas, ha desaparecido prácticamente la posibilidad de infección. Para el virus C no existe inmunoprofilaxis, por lo que no se puede evitar, pero este tipo de transmisión es muy poco frecuente. Hace algunos años los niños con enfermedades

de la sangre se infectaban al recibir como tratamiento transfusiones o gammaglobulinas, situación parecida a los niños con enfermedades renales que estaban en hemodiálisis. En la actualidad, en nuestro país, este mecanismo de transmisión es muy poco probable. También estos virus se transmiten al compartir con personas que están infectadas los cepillos de dientes, cuchillas de afeitar y utensilios de aseo. El contagio por vía sexual es raro en los niños, excepto en adolescentes o si han sufrido abusos sexuales. El contagio es más efectivo si el contacto es con una persona que tiene el virus B, ya que la transmisión por vía sexual del virus C es poco probable. Cuando comienza la adolescencia, la vía sanguínea es importante si consumen drogas por vía parenteral.

¿Qué síntomas puede tener mi hijo si tiene una hepatitis y cuál es el pronóstico?

La hepatitis aguda del niño, a diferencia del adulto, cursa como una enfermedad leve. En unas ocasiones los síntomas son parecidos a la gripe. Otras veces el niño aparece con la piel y las conjuntivas amarillas (ictericia). Por último, es poco frecuente que el niño presente una insuficiencia hepática grave. La hepatitis A en el niño no suele dar ictericia y no se hace crónica. Al curar, el paciente adquiere defensas, lo que significa que no pasará otra hepatitis A.

Cuando la hepatitis B se contrae en el primer año de vida, el 80-90% de los casos se quedarán crónicamente infectados; mientras que si la infección se produce por encima de los 12 meses de vida, el riesgo disminuye a un 5-10%, igual que en los adultos. Por este motivo es tan importante que al nacimiento los hijos de madre con virus B reciban en las primeras horas de vida la gammaglobulina y la vacuna.

La hepatitis C no presenta síntomas clínicos. En el lactante el diagnóstico se hace mediante la determinación del ARN del virus, que será positivo; también hay un aumento de transaminasas. Los anticuerpos en los hijos frente a la hepatitis C serán positivos, porque los reciben pasivamente de la madre. Sin embargo, si el paciente pediátrico no está infectado se hacen negativos entre los 10 y 18 meses de la vida. El problema de esta hepatitis es que se cronifica en una proporción muy elevada (70-80%).

Hepatitis crónica. Se considera que la hepatitis B o C es crónica si persiste la infección después de 6 a 12 meses del inicio del cuadro agudo. La mayoría de los niños con hepatitis crónica B no tienen ningún síntoma, pueden tener las transaminasas normales hasta la pubertad e incluso hasta los 18 o 20 años. Cuando contraen la infección de pequeños no se defienden bien (inmunotolerancia), pero tienen grandes cantidades del virus (carga vírica alta) circulando por la sangre, por lo que pueden contagiar el virus. Por ello es muy importante que todos los miembros de la familia estén correctamente vacunados. Los niños con hepatitis crónica C no tienen ningún síntoma, pero a veces se quejan de cansancio y pueden presentar un aumento de las transaminasas. La evolución de la lesión hepática para estos dos virus suele ser lenta y requiere vigilancia y seguimiento, ya que una proporción de niños con hepatitis crónica cuando son jóvenes o adultos pueden padecer cirrosis y cáncer de hígado. Este hallazgo en la edad infantil es muy poco frecuente.

¿Cuál es el tratamiento de la hepatitis?

Medidas generales

Si el paciente tiene una hepatitis aguda es aconsejable que realice una vida lo más cercana a la normalidad, impidiendo la fatiga extrema. El reposo en cama no es útil, salvo en las fases

iniciales de la enfermedad si el cansancio es marcado. No es necesaria una dieta especial, excepto en los casos de vómitos intensos. Algunos medicamentos pueden ser tóxicos hepáticos, por lo que el pediatra le aconsejará cuáles puede tomar.

En caso de hepatitis A, se deben extremar las medidas higiénicas y usar lejía para desinfectar las heces del niño enfermo. Su pediatra le informará del riesgo para los hermanos y el resto de la familia, así como la posibilidad de que reciban la vacuna o la administración de defensas (gammaglobulina). No debe acudir al colegio o guardería por el riesgo que supone para el resto de niños. En la hepatitis B hay que vacunar a todos los miembros de la familia que no estén vacunados. Para la hepatitis aguda A o B no hay ningún tratamiento específico. La hepatitis aguda C en los adultos se trata con interferón durante 6 meses, que cura a la mayoría de los pacientes. En los recién nacidos no hay experiencia, pero es una posibilidad que debería ser considerada.

La hepatitis crónica B tiene tratamiento específico con interferón. También hay medicamentos antivirales orales con menos efectos tóxicos sobre el organismo (lamivudina, adefovir o entecavir), que mantienen el virus circulante en tasas muy bajas o indetectables. El problema es que los niños, por su situación de inmunotolerancia, no suelen responder al tratamiento. Hay muy pocos estudios publicados uniendo el tratamiento de interferón con un antiviral (lamivudina) para los niños con inmunotolerancia y parece que responden mejor, pero habría que confirmar estos resultados.

La hepatitis crónica C tiene tratamiento específico, como en el adulto, con interferón pegilado y ribavirina. En Estados Unidos está aprobado este tratamiento en niños y, aunque en nuestro país todavía no lo está, se tratan solicitando autorización al Ministerio de Sanidad (uso compasivo). El tratamiento se plantea a partir de los 3 años. Algunos niños no responden a esta terapia y, aunque hay nuevos fármacos que están en investigación, de momento no existe otra alternativa.

¿Qué otras medidas debo conocer si mi hijo tiene una hepatitis crónica?

Si es una hepatitis crónica B deberá estar vacunado del virus de la hepatitis A, y si la hepatitis crónica es C debe estar vacunado del virus B y del virus A. Debe llevar una dieta y vida normal y puede hacer deporte. Si es un adolescente no debe consumir alcohol y debe conocer las medidas de protección si inicia relaciones sexuales, así como otras medidas higiénicas, como la de no compartir sus utensilios de aseo personal. El seguimiento por el especialista incluirá dos revisiones al año y le aconsejará cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento.

¿Puedo vacunar a mi hijo de los virus de la hepatitis? ¿Qué riesgos tiene?

La vacuna frente a la hepatitis A es bastante segura y prácticamente no tiene efectos adversos. No está recomendada en niños de menos de un año, porque si la madre tiene defensas puede que no sea eficaz y, además, puede interferir con las otras vacunas recomendadas en el primer año de vida. Se administra una primera dosis y la segunda de recuerdo a los 6-12 meses de la primera dosis. En nuestro país hay zonas donde son más frecuentes los casos, como Ceuta y Melilla, donde se vacuna a los niños de forma sistemática. En España la vacuna del virus B está incluida en el calendario vacunal y la reciben todos los niños al nacimiento y a los 2 y 6 meses. Los niños que no la recibieron al nacimiento serán vacunados a los 12 años. Es una vacuna bastante segura. Para el virus C no existe vacuna.

¿Debo decir en el colegio que mi hijo tiene una hepatitis B o C crónica?

Al escolarizar al niño la mayoría de los colegios piden un certificado médico. La dirección del colegio puede saber que su hijo tiene una hepatitis, pero nunca debe ser discriminado por ese motivo y tiene derecho a que se preserve su intimidad. La confidencialidad es un aspecto fundamental. La decisión sobre quién debe ser informado requiere ser tomada a nivel individual con el consentimiento de la familia. Todos los colegios y guarderías deben tener en su reglamento las medidas universales de protección frente a los virus que pueden transmitirse por la sangre.

¿Cuál es el pronóstico si adopto a un niño con hepatitis?

Un número no despreciable de niños procedentes de distintos países pueden ser portadores del virus de la hepatitis B o C, y los padres adoptivos deben estar informados. No suelen tener síntomas, pero deben seguir un control específico, ya que pueden desarrollar problemas de hígado en el futuro. Estos niños padecerán una hepatitis crónica. Todos los miembros de la familia deben recibir la vacuna de la hepatitis B si el niño está infectado por este virus. Si el niño padece una hepatitis C deben conocer las medidas anteriormente citadas, ya que no existe vacuna frente a este virus.

Estoy embarazada y me han diagnosticado una hepatitis

Las hepatitis no parecen estar relacionadas con defectos al nacimiento ni con ningún otro resultado adverso del embarazo. La situación es distinta según el tipo de hepatitis que se padezca:

- Hepatitis A. El riesgo de transmitir esta hepatitis al bebé es muy pequeño. Si en el momento del parto la madre está en el periodo agudo puede haber algún riesgo, pero al hijo se le puede administrar inmunoglobulina (defensas) para evitar el contagio. Es posible amamantar al hijo, siempre extremando las medidas higiénicas, excepto si tiene la piel amarilla después del parto, en cuyo caso la lactancia no sería aconsejable.
- Hepatitis B. Puede existir algún riesgo de transmisión, sobre todo en el parto, pero el riesgo de contagio es prácticamente inexistente si, en las primeras 12 horas de vida, se administra al hijo una dosis de vacuna y una dosis de gammaglobulina frente al virus B. La inmunoglobulina le da al recién nacido una protección inmediata, mientras que la vacuna estimula la producción de anticuerpos para prevenir la infección. Debe asegurarse de que el bebé reciba la segunda y tercera dosis de la vacuna frente a la hepatitis B al primer y sexto mes de edad para que quede completamente protegido.
- Hepatitis C. Solo un 1-5% de las gestantes con hepatitis C transmite el virus a sus hijos y una parte de ellas lo perderá en los primeros meses de vida. Una pequeña proporción de niños quedarán crónicamente infectados, cifra que se relaciona con la cantidad de virus que tenga la madre en el parto. Cuando la embarazada, además del virus C, tiene el virus del SIDA, el riesgo de contagio del virus C a su hijo es más elevado, entre un 20 y un 25%. Se desconoce si las técnicas de diagnóstico prenatal, como la obtención de líquido amniótico (amniocentesis) o de sangre fetal del cordón umbilical (cordocentesis), suponen mayor riesgo de transmisión. No obstante, solo deben practicarse si es imprescindible.

¿Cómo se debe cuidar a un hijo durante la lactancia para no contagiarlo?

Después del nacimiento no se debe tener miedo de cuidar y besar al recién nacido, también se le puede dar el pecho. Si tiene en algún momento grietas en el pezón y sangran debe suprimir la lactancia materna unos días, hasta que cicatrice la herida. Para el virus B y C no está demostrada la transmisión por la leche materna.

¿Hay otros tipos de hepatitis infecciosas en niños?

Está la hepatitis delta (D). Esta forma de hepatitis puede ocurrir solamente si el niño tiene también el virus de la hepatitis B. Si su hijo está vacunado del virus B estará protegido frente a este virus. Otras infecciones pueden producir hepatitis en los niños, muchos de ellos son virus que producen infecciones en la infancia, como el virus del sarampión o la rubéola. Si el niño está correctamente vacunado está protegido frente a ellos. Otros virus no tienen vacuna, la evolución suele ser buena y, si el estado inmunitario del niño es normal, no se cronifican. Estos virus pueden ser el citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes, varicela-zoster, enterovirus, adenovirus y parvovirus, entre otros.

¿Hay otras alteraciones hepáticas frecuentes en los niños?

Hepatitis crónica autoinmunitaria. El sistema inmunológico del niño no reconoce su hígado y lo ataca (véase capítulo 5).

Hepatitis tóxicas. Algunos fármacos y la ingestión de algunas infusiones de hierbas pueden producir hepatitis; para ampliar esta información, consúltese el capítulo 18.

La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). Véase capítulo 7.

Fibrosis quística. Es una enfermedad hereditaria caracterizada por una anomalía en las glándulas que producen el sudor y el moco. Es crónica, progresiva y generalmente se necesitan cuidados médicos y un seguimiento muy estricto.

Enfermedad de Wilson. Es una enfermedad genética que produce una acumulación de cobre en el hígado y en el cerebro. El cobre se ingiere por los alimentos y las personas sanas eliminan el que no necesitan, pero los pacientes con esta enfermedad no pueden hacerlo (véase capítulo 8).

Hemocromatosis. Es una enfermedad causada por un trastorno genético que produce acúmulo de hierro (véase capítulo 8).

Desórdenes metabólicos. Tienen carácter hereditario, se producen por falta o disminución de una enzima que es imprescindible para metabolizar los alimentos, por lo que se acumulan en los órganos, entre ellos el hígado. Los que con mayor frecuencia producen hepatopatía crónica o insuficiencia hepática son:

- Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (azúcares).
 - Galactosemia. Es el principal hidrato de carbono de la leche. En las formas graves puede aparecer la sintomatología en el periodo de lactante. La clínica es el fallo hepático grave con vómitos, diarrea, ictericia, hipoglucemia y cataratas. Si persiste la ingesta de galactosa evoluciona a cirrosis. La subnormalidad es la norma. El diagnóstico consiste en poner de manifiesto el déficit en los glóbulos rojos (hematíes). Es posible el diagnóstico prenatal. El tratamiento consiste en una dieta exenta de lactosa.

- Intolerancia a la fructosa. La fructosa es un azúcar presente en la fruta. La clínica aparece al introducir la fruta en la alimentación del lactante. El niño puede empezar con vómitos, diarrea y signos de enfermedad hepática grave. También puede manifestarse con alteraciones del riñón. El tratamiento es la exclusión de la fructosa de la dieta.
- Desórdenes del almacenaje del glucógeno. Son un conjunto de enfermedades por defec- to de las enzimas que regulan el metabolismo del glucógeno o de los hidratos de carbo- no, por lo que se acumula en el hígado y en otros órganos un exceso de este material. Los cuadros son muy variados y de distinta expresividad clínica. El pediatra asesorará en cada caso del trastorno que padece el niño.
- Trastornos de metabolismo de los aminoácidos
 - Tirosinemia de tipo 1. La clínica aparece de forma aguda en los primeros meses de vida y se caracteriza por un cuadro de fallo hepático, alteraciones en la coagulación y abdo- men abombado por aumento de líquidos en el peritoneo (ascitis). En la forma crónica la clínica cursa con signos de hepatopatía y alteraciones del hueso (raquitismo) por alte- ración del riñón. Hay alimentaciones especiales que permiten dar muy poca cantidad de los aminoácidos que no se pueden metabolizar (tirosina y fenilalanina), lo cual retrasa la aparición de cirrosis.
 - Trastornos de metabolismo de los lípidos. Las enfermedades que con mayor frecuencia pro- ducen alteraciones hepáticas son la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Wolman, los trastornos de almacenamiento de los ésteres de colesterol y la enfermedad de Gaucher.
- Otros trastornos metabólicos. Existen un gran número de trastornos genéticos metabólicos que, al igual que las enfermedades anteriores, son muy poco frecuentes y que pueden afec- tar a varios órganos, entre ellos al hígado. La mayoría de estas enfermedades se engloban dentro del término de enfermedades raras y hay numerosas páginas web específicas donde pueden recibir información detallada y que además facilitan direcciones y teléfonos de aso- ciaciones de enfermos.

La hipoglucemia y las alteraciones de la coagulación acompañan al aumento de transa- minasas (ALT) y GGT fundamentalmente, aumenta el tamaño del hígado y del bazo, puede aparecer ictericia y, en ocasiones, rechazo del alimento y adormecimiento (letargia).

¿Qué es la colestasis?

Colestasis significa que hay una alteración en el flujo de la bilis, ya sea porque se produce menos por enfermedad del hígado o porque hay un problema en los conductos que la llevan al intestino (véase capítulo 3).

¿Por qué se produce?

- Varias causas pueden producir colestasis en la infancia. Las más frecuentes son:
- Inmadurez hepática. Los niños recién nacidos pueden tener colestasis con más facilidad, porque al nacer el hígado es aún inmaduro. Algunas enfermedades que no son del hígado, por ejemplo, una infección de orina o un defecto de función del tiroides, pueden causar colestasis. En estos casos, el tratamiento de la infección o del defecto hormonal normaliza rápidamente la función del hígado. En los niños prematuros el hígado es más inmaduro, por lo que es frecuente que tengan colestasis los dos primeros meses con recuperación completa posterior.

- Atresia de vías biliares (falta o disminución de los conductos de la bilis). Es la principal enfermedad que causa colestasis a niños pequeños. Hay una inflamación en el hígado y los conductos biliares. La cicatrización deja sin luz los conductos de la bilis, y esta no llega al intestino. Es una enfermedad grave que necesita una intervención en la que un segmento de intestino se adapta para que sirva de conducto de bilis desde el hígado. A pesar de ello, la enfermedad del hígado persiste y progresa a cirrosis, pero al menos en la mitad de los niños hay mejoría, lo cual permite una vida normal durante años.
- Colestasis genéticas. Otras enfermedades son raras, debidas a defectos genéticos, aunque en la familia puede no haber ningún caso anterior. Una vez que ocurre uno de estos casos, el riesgo de que otros hijos de esos padres puedan tener la misma enfermedad es de un 25 a 50%. Son enfermedades que surgen de un defecto en el desarrollo fetal de los conductos biliares dentro del hígado, como el síndrome de Alagille. En otra enfermedad el trastorno deriva del depósito de una proteína con forma anómala (déficit de alfa-1-antitripsina, véase capítulo 8).

Cuidados específicos

Los niños con colestasis necesitan medicaciones de apoyo, y aunque no curen la enfermedad pueden mejorar. El tratamiento consiste en administrar ácidos biliares especiales (ácido ursodeoxicólico) que favorecen el funcionamiento hepático sustituyendo a los naturales, el fenobarbital, que aumenta el metabolismo del hepatocito; las vitaminas A, D, E y K a dosis más altas de lo normal, para compensar el déficit de absorción por falta de bilis, y, sobre todo, hay que adaptar la alimentación.

La lactancia materna no es buena, se emplean leches especiales con proteínas y lípidos especiales (MCT) que no necesitan bilis. Muchos niños necesitan suplementos de azúcares (dextrinomaltoza), para que reciban más calorías y crezcan normalmente. Dar alimento continuo durante la noche a través de una sonda, que se introduce por la nariz hasta el estómago (nasogástrica), puede estar recomendado; al principio es molesto, pero produce una gran mejoría a los niños en su desarrollo general, nutricional e intelectual.

Los síntomas más molestos son el picor y la ictericia, aunque esta última solamente por ser llamativo el color amarillo respecto a otros niños, ya que no produce daño. A veces no se puede controlar el picor con medicación, y es necesario tener un gran cuidado de la piel, con cremas hidratantes, o ropa que cubra bien toda la piel y sea difícil que el niño acceda a hacerse daño rascándose directamente. Hay que distraerle con juegos y usar calcetines en las manos para dormir. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo.

¿Qué es la cirrosis y cuáles son sus complicaciones?

En el niño este proceso es menos frecuente que en los adultos, e indica que la función hepática está muy deteriorada; a veces hay que plantear el trasplante hepático (véanse capítulos de 9 a 13).

Tumores hepáticos en la infancia

Son tumores relativamente infrecuentes, con una incidencia estimada entre 0,5 y 2,5 casos por un millón de habitantes. Hay diez tipos de tumores hepáticos. De ellos, el hepatoblastoma, el hepatocarcinoma y el hemangioendotelioma hepático infantil suman, aproximadamente, dos tercios de los casos.

Hepatoblastoma. Es el tumor hepático más frecuente en la infancia. Afecta fundamentalmente a niños entre los 6 meses y los 3 años de edad. Es más frecuente en niños nacidos con bajo peso.

Hepatocarcinoma. Es el tumor más maligno, se desarrolla fundamentalmente en niños mayores, a partir de los 10 años en el 65% de los casos. A diferencia de los adultos, la mayoría de los casos se producen en hígados sanos y en otras ocasiones en niños con enfermedades metabólicas (tirosinemia, glucogenosis, etc.) o infecciones por virus B y virus C.

Hemangioendotelioma. Es el tumor benigno más frecuente, se manifiesta durante el primer año de vida; del 80 al 90% de los casos en los dos primeros meses de edad. A pesar de ser benigno tiene riesgo de mortalidad porque pueden condicionar una insuficiencia cardíaca.

¿Qué síntomas ocasionan?

La mayoría empiezan como una masa abdominal no dolorosa, palpada por los padres o por el pediatra en una exploración rutinaria. Cuando está más avanzado el niño puede presentar dolor abdominal, vómitos, falta de apetito y pérdida de peso.

¿Cómo es el tratamiento?

Se emplean distintas modalidades terapéuticas: combinación de agentes quimioterápicos (sueños), cirugía, radioterapia y, en ocasiones, trasplante hepático. El tratamiento específico lleva asociado una serie de riesgos.

Quimioterapia

Es la administración de diversos medicamentos que tratan de destruir las células cancerosas para evitar su crecimiento local, su diseminación o para hacer operables tumores que de entrada, por su tamaño o por su localización, no lo son. Suelen usarse en combinación para aumentar su efectividad constituyendo la poliquimioterapia. El problema es que pueden dañar también a células normales que comparten con las tumorales algunas características, como es su rápido crecimiento (células de la sangre, células del aparato digestivo, folículos pilosos, etc.), constituyendo lo que se llaman «efectos secundarios de la quimioterapia», que aparecen con dosis terapéuticas.

Unos efectos secundarios se presentan muy cercanos a la administración del fármaco, como vómitos, pérdida del apetito, dolores musculares, reacciones alérgicas, fiebre, flebitis, entre otros. Existen medidas de apoyo y medicamentos para hacerlos llevaderos. Otros aparecen en los días posteriores al tratamiento y se recuperan al finalizar el mismo, como la caída del cabello y la toxicidad sobre la médula ósea. Se produce un descenso de las cifras de hemoglobina y también pueden descender las plaquetas (hemorragias); esto se corrige con transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. Las transfusiones pueden ocasionar reacciones alérgicas e infecciones (como hepatitis). También descenden los glóbulos blancos, que son imprescindibles para defender al organismo de las infecciones. Contra esto se utilizan antibióticos y una medicación que acelera la recuperación de las defensas. A pesar de ello estas infecciones pueden poner en riesgo la vida del paciente. Tardíamente puede aparecer toxicidad específica de algunos fármacos sobre distintos órganos (pulmón, aparato cardiocirculatorio, sistema hormonal, sistema reproductor, etc.). Para evitarla se aplican medidas de prevención durante los tratamientos y controles clínicos o analíticos a largo plazo.

Tratamiento quirúrgico

Aunque la quimioterapia es un elemento angular en el tratamiento del hepatoblastoma y hepatocarcinoma, la curación depende de la extirpación (exéresis) completa de la masa tumoral, que en ocasiones solo puede conseguirse mediante el trasplante.

Trasplante hepático

En el capítulo 15 se trata de forma amplia este tema. ¿Cuáles son los criterios del trasplante hepático como tratamiento primario? Se deben considerar aquellos casos en los que extraer el hígado enfermo (hepatectomía total) es la única alternativa real de extirpación completa de la masa tumoral.

Indicaciones de trasplante en niños

Atresia biliar. La atresia de las vías biliares representa del 40 al 50% de todos los trasplantes hepáticos del niño. El 80% de los niños con esta enfermedad precisan trasplante hepático antes de la edad adulta; el 50% se trasplanta antes de los 2 años de edad. La indicación se basa en que después de la intervención quirúrgica (portoenterostomía) se restablezca o no el flujo biliar (heces coloreadas y ausencia de ictericia). En los que no se restablece el flujo biliar el fallecimiento es rápido, entre los 6 y los 18 meses, si no se trasplantan. En niños con un restablecimiento parcial del flujo (heces coloreadas, con persistencia de ictericia) se debe hacer un seguimiento y si aparecen episodios de colangitis (infección del hígado), malnutrición o encogimiento de la vena porta (vena que lleva sangre al hígado) se debe también indicar el trasplante. Hay otro grupo de pacientes que tras ser operados permanecen sin ictericia, la supervivencia esperada en la mayoría de los casos es hasta los 10 años de edad. El niño puede realizar vida normal siguiendo tratamiento médico. Si a partir de los 10-15 años sigue el fallo de la función del hígado (hemorragias, líquido en abdomen) se indicará el trasplante.

Colestasis de origen genético. El Síndrome de Alagille es una enfermedad en la que existe un defecto en el desarrollo fetal de los conductos biliares intrahepáticos. Cursa con ictericia (color amarillo de la piel por la bilirrubina retenida), depósitos de grasa (xantomas), prurito y lesiones de rascado. La mayoría de los niños (70%) con clínica de afectación del hígado desde el periodo neonatal, ictericia que se acompaña en pocos meses de prurito e hipercolesterolemia, necesitan un trasplante como único tratamiento. El trasplante se indica a partir de los 3 años, en función de la intensidad del prurito, retraso de talla o xantomas; no es preciso esperar a la aparición de insuficiencia hepática.

Colestasis intrahepática familiar progresiva. Son colestasis crónicas de comienzo neonatal asociadas a prurito y con colesterol normal. Existen dos formas según el trastorno metabólico. En estas enfermedades el trasplante se indica por síntomas de problemas en el flujo de la bilis que son intolerables (prurito o signos de insuficiencia hepática).

Niño trasplantado

¿Cómo se realiza el trasplante?

El trasplante se realiza, en más de la mitad de los casos, en niños muy pequeños, menores de 2-3 años. La técnica convencional de trasplante consiste en sustituir el hígado propio por el de un

donante de tamaño similar (véase capítulo 15). Aunque los niños con hepatopatía suelen tener el abdomen distendido, es imposible implantar el hígado entero si el donante tiene un peso muy superior al del receptor. Muchos niños pequeños fallecían sin poder ser trasplantados hasta que se diseñó una técnica de trasplante que consiste en seccionar un lóbulo del hígado del donante para implantar el lóbulo izquierdo o una parte de él (trasplante reducido o segmentario). Con ello el trasplante hepático puede hacerse a niños pequeños, ya que el donante puede pesar hasta diez veces más que el receptor. En la actualidad se emplea de forma indistinta un donante entero o reducido, pues la supervivencia es la misma, aunque la zona seccionada del hígado puede ocasionar algunos problemas (hemorragias e infecciones), y el hígado tarda unos días más en recuperar la función después de ser implantado.

Otra modalidad posible es obtener el hígado donante de un familiar vivo, al que se secciona la porción más lateral del lóbulo izquierdo con sus vasos, respetando el resto del hígado. Esta técnica ha sido empleada originalmente para solucionar la falta de órganos donantes de cadáver o en países como Japón, en los que la legislación no admite los trasplantes de cadáver. Sin embargo, al comprobar sus buenos resultados y haber mejorado la técnica, ahora puede utilizarse en todos los casos en que la familia lo requiera. El familiar no debe padecer situaciones de riesgo y tiene que tener un tamaño y grupo sanguíneo compatible con el de su hijo, sin anomalías vasculares que lo hagan especialmente complejo.

¿Cuánto dura la intervención?

La duración puede variar entre 6 y 14 horas según la dificultad técnica, operaciones anteriores, tipo de injerto, hemorragia, etc.

¿Qué objetivos persigue?

El objetivo es la curación de la enfermedad hepática. La mayoría de las hepatopatías en niños curan con el trasplante y la enfermedad no vuelve a aparecer en el hígado trasplantado. Todas las repercusiones de la hepatopatía curan con el buen funcionamiento del injerto: desaparece la hipertensión portal, se recupera el estado de nutrición, desaparecen los estigmas corporales previos y el mal funcionamiento de otros órganos derivado de la hepatopatía.

¿Qué riesgos tiene?

Riesgos generales. En las primeras semanas después del trasplante existen muchos tipos de complicaciones en estos niños, debidas a la realización de una cirugía larga, con transfusiones, a la necesidad de respiración asistida, catéteres, etc. Los niños pequeños tienen un postoperatorio significativamente más complejo: en parte derivado de la gravedad de la enfermedad, también por el empleo habitual de injertos reducidos, y por tener el diagnóstico previo de atresia biliar, pues las cirugías anteriores ocasionan adherencias abdominales que hacen que la cirugía sea más prolongada y sangrante y aumenta el riesgo de infección. Una vez implantado el hígado, tarda aproximadamente 7 días en recuperar la función normal, hasta entonces puede existir ictericia y coagulopatía. En un 5-10% de los trasplantes infantiles, el hígado implantado muestra alteraciones graves en la función sin indicios de recuperación. Esa complicación se denomina «fallo primario» y obliga a sustituir el hígado con otro trasplante de manera urgente.

Todos los niños reciben medicación inmunosupresora desde el implante del hígado, dirigida a evitar la destrucción del tejido (rechazo) por parte del sistema inmunológico que lo detectaría como diferente a las células propias. A pesar de los fármacos, el rechazo es una complicación relativamente frecuente. Otros problemas que afectan al hígado implantado pueden ser debidos a la oclusión de la vena porta o de la arteria hepática. El problema puede ocurrir en un 5-10% de los casos y habrá que realizar un nuevo trasplante de forma urgente.

En los niños es raro poder reconstruir la vía biliar de forma semejante a la anatomía normal. Esto hace que casi todos los niños tengan un riesgo mayor de infecciones biliares por gérmenes intestinales. El conjunto de las complicaciones que pueden ocurrir después del trasplante en los niños hacen necesario tomar medidas de prevención de las mismas. Todos reciben tratamientos para impedir trombosis, rechazo, infecciones víricas y bacterianas en este tiempo de mayor riesgo. En conjunto, un 85-90% (niños pequeños) o un 90-100% (niños mayores) sobreviven. El retrasplante será necesario en un 15% de los casos.

Beneficios del procedimiento a medio y largo plazo

La mortalidad es baja en niños trasplantados una vez superado el postoperatorio inicial. Menos del 10% fallecen en los diez años siguientes. La calidad de vida de un niño trasplantado es muy buena para la mayoría de casos y realizan una vida con pocas limitaciones. La medicación y necesidad de control médico se realiza cada tres meses. El funcionamiento renal solo se ve afectado de forma excepcional, es frecuente la necesidad de mayor ingesta de agua y de dar suplementos de magnesio y bicarbonato (20% de los casos). Pocos niños tienen hipertensión arterial o aumento del colesterol.

Consejos para el alta

Normas dietéticas: se debe seguir una dieta pobre en sal, equilibrada y con un número de calorías adecuado para evitar un aumento de peso importante. Los alimentos deben prepararse a temperatura elevada (fritos o cocidos). No se deben consumir frutas que presenten algún deterioro en la piel o no se hayan lavado antes de pelarse. En caso de tomar algo sin cocinar, debe ser lavado previamente con unas gotas de lejía en el agua.

Normas generales: es muy importante que la casa en general y el cuarto del paciente estén limpios. No debe ponerse en contacto con personas que presenten signos de infección como tos, estornudos, escalofríos, fiebre, etc. Durante los dos primeros meses hay que evitar ir a locales cerrados que estén muy concurridos. Es necesario evitar el contacto con animales domésticos no vacunados o controlados. Es importante mantener una adecuada higiene dental, se debe utilizar un cepillo blando y cepillarse los dientes tres veces al día. El paciente debe lavarse las manos, sobre todo antes de las comidas. Se debe evitar la exposición al sol. El enfermo trasplantado puede recibir vacunas de virus muertos o inactivados (difteria, tétanos, tuberculosis, etc.) o vacunas de fracciones antigénicas (hepatitis B y C).

Problemas por los que se debe consultar al médico

Fiebre. Cualquier episodio de fiebre (+ de 38° C) de más de 24 horas de duración, asociado o no a dolor abdominal.

Medicación. Debe consultar cualquier cambio de medicación, en particular, cualquiera con riesgo de interacción con los fármacos.

Hipertensión.

Síntomas respiratorios. Sensación de ahogo tras el esfuerzo o en reposo, tos persistente, dolor en el tórax.

Síntomas gastrointestinales. Diarrea o vómitos de más de 24 horas de duración. Dolor abdominal intenso o persistente. Aumento del perímetro abdominal. Hemorragia digestiva.

Síntomas neurológicos. Cefalea persistente, convulsiones, trastornos visuales.

Otros. Ante cualquier intervención quirúrgica (dentista, amigdalectomía, etc.).

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La vacunación de los virus de la hepatitis A y B unido al cumplimiento del calendario vacunal infantil es la mejor profilaxis de las hepatitis víricas en la infancia.
- ▶ La educación de los niños en la práctica de medidas higiénicas como el lavado de manos antes de comer, no compartir utensilios de aseo personal y la alimentación con una dieta sana y equilibrada, fomentando la actividad física es la mejor medida para evitar las enfermedades hepáticas.
- ▶ Se debe evitar la automedicación y el uso de productos de herbolario. Estos últimos tienen acciones farmacológicas con el inconveniente de que no pueden dosificarse adecuadamente.
- ▶ Numerosas enfermedades hepáticas en los niños carecen de síntomas. Cuando un paciente pediátrico precise una analítica por cualquier motivo se debería estudiar las transaminasas.
- ▶ Si es portadora de algún virus y está embarazada, infórmese correctamente y procure vivir la maternidad de la forma más normal posible, podrá dar lactancia natural en la mayoría de los casos y debe cumplir el seguimiento que se proponga a su bebé.
- ▶ Si el niño padece alguna enfermedad de hígado de las consideradas dentro de las enfermedades raras, es aconsejable efectuar un estudio genético del niño y de los padres. Este diagnóstico permite dar un consejo genético y conocer si hay algún riesgo de recurrencia si hay más hijos.
- ▶ Si el niño padece alguna enfermedad del hígado, en la mayoría de los centros hay pediatras especializados en estas enfermedades que pueden tratarle y ofrecerle los mejores cuidados.
- ▶ La investigación de nuevos tratamientos para las enfermedades del hígado es muy importante y permitirá ofrecer soluciones para muchas de ellas.
- ▶ La adolescencia, en el niño con hepatopatía crónica o trasplantado, puede ser una etapa difícil. No dude en consultar cualquier problema y demandar apoyo psicológico para su hijo o su familia.
- ▶ Las asociaciones de pacientes o de padres de enfermos constituyen una ayuda inestimable.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.orpha.net/ (Enfermedades raras)
- ▶ www.eimaep.org/ (Sociedad española de errores innatos del metabolismo)
- ▶ www.aeped.es/infamilia/index.htm (Información para padres de la asociación Española de Pediatría)
- ▶ medlineplus.gov/spanish/ (Información sobre todos los temas de salud. Biblioteca Nacional de medicina de EE.UU.)
- ▶ www.generalpediatrics.com/CommonProbLay.html
- ▶ www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/peds_infectious_sp/hepatiti.cfm
- ▶ www.pkids.org/Spa_phrtra.pdf
- ▶ www.alfa1.org/
- ▶ blog.ayuda-hepatitis-c.es/hepatitis-c-en-los-ninos/
- ▶ iier.isciii.es/er/html/er_index.htm
- ▶ www.cdc.gov/spanish/enfermedades/hepatitis/
- ▶ www.hepatonet.com/
- ▶ www.portalesmedicos.com/enlaces_medicina_salud/



Hábitos de vida saludables para los enfermos hepáticos y aspectos legales

Francisco Jorquera Plaza¹ y Emilio Suárez García²

¹Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de León, León

²Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla

¿Cómo influyen la dieta y la nutrición en las enfermedades hepáticas?

La mayor parte de los pacientes con enfermedades hepáticas pueden y deben hacer una dieta normal. Esta dieta tiene que ser equilibrada, con frutas, verduras, hortalizas y legumbres y debe evitar el consumo excesivo de grasas animales. Nuestra dieta mediterránea puede ser ideal si se retira de ella el consumo de alcohol, que puede ser perjudicial para aquellos que padecen alteraciones hepáticas. Los enfermos con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C y con cirrosis hepática de cualquier origen tienen una predisposición mayor a padecer diabetes mellitus con un manejo más difícil de las sobrecargas de azúcares. Por ello, se recomienda limitar los azúcares refinados que se administran como el azúcar común utilizado para endulzar la leche y el café o los que aportan los dulces de repostería.

Los enfermos con enfermedades hepáticas crónicas en estados avanzados se encuentran en riesgo de desnutrición por la importancia que el hígado tiene en el metabolismo intermediario. En estas ocasiones, la dieta debe ser moderadamente hipercalórica, realizando comidas de pequeño volumen para que se toleren, pero más frecuentes para conseguir el objetivo de aumentar las calorías diarias. En esta situación se encuentran con más frecuencia los pacientes con enfermedad hepática de origen alcohólico, en los que a la desnutrición asociada a la situación de alcoholismo se suma la producida por la enfermedad hepática. Estos pacientes suelen tener asociados déficits vitamínicos, sobre todo del grupo B y de minerales, como el cinc. Por ello, en estas situaciones puede ser necesario reponer estas carencias, pero siempre bajo supervisión médica.

Hay muchos tópicos acerca de la dieta en las enfermedades hepáticas y uno de los más extendidos es la inconveniencia de tomar huevos cuando se padece una enfermedad hepática. También está muy extendida, sin ningún sustrato científico, la recomendación de hacer dietas hipercalóricas bajas en proteínas, lo que puede provocar importantes desequilibrios nutricionales. La restricción estricta de todo tipo de grasas que a veces se recomienda en las hepatopatías colestásicas tampoco tiene ningún sentido. Las dietas resultantes son muy poco atractivas a la vez que pueden provocar el descenso de algunas vitaminas que precisan de las grasas en la dieta para su absorción intestinal.

Excepciones:

- Cirrosis descompensada. Los pacientes con enfermedad avanzada que tienen tendencia a la retención de líquidos deben realizar las comidas sin sal dado que esta se acumula en el

organismo reteniendo agua y provocando la aparición de hinchazón en pies y piernas (edemas) y distensión del abdomen por la retención de líquidos (ascitis). En estas ocasiones puede tolerarse la adición a los alimentos de pequeñas cantidades de sal además de evitar el consumo de alimentos ricos en sal, como el jamón, los embutidos, la panceta, los arenques, el bacalao no fresco, las conservas en salazón y en general todos aquellos alimentos que tradicionalmente se curan a la sal. El problema que plantea la poca sal en la dieta es la dificultad en su cumplimiento por su poca palatabilidad. Para hacer más agradable el sabor de los alimentos en ausencia de sal puede ser útil el limón. Hay que evitar el uso de sales dietéticas como sustitutos de la sal común dado que utilizan potasio en lugar de sodio. Los cirróticos descompensados son pacientes con una marcada desnutrición, por lo que es muy importante asegurar una ingesta suficiente de calorías. De cualquier modo, lo prioritario es que el paciente se alimente y si para ello hay que permitir la ingesta de alguna cantidad de sal habrá que hacerlo en aras de mejorar su nutrición.

- Pacientes que entran con facilidad en encefalopatía hepática. Las proteínas de origen vegetal, lácteo o de pescados son preferibles a las proteínas de origen animal. A veces, y solo de manera transitoria, pueden restringirse las proteínas en casos de encefalopatía aguda reintegrando la dieta normoproteica nada más salvado el episodio.
- Suplementos nutritivos. En algunas ocasiones, la falta de apetito, el estado nauseoso u otras circunstancias asociadas a la enfermedad impiden que el paciente ingiera las calorías necesarias para su situación. En este caso, se puede complementar la dieta con suplementos nutritivos prescritos por su médico.
- Pacientes con cólicos biliares. El tratamiento de la litiasis biliar sintomática es la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar. Mientras se lleva a cabo la intervención es aconsejable realizar una alimentación pobre en grasas dado que estas estimulan la contracción de la vesícula, lo cual facilita la aparición de cólicos biliares.

En definitiva, las recomendaciones generales que se hacen a los pacientes con enfermedades hepáticas no descompensadas es que realicen una dieta saludable no distinta de la que podamos recomendar a cualquier otra persona: una dieta equilibrada con la recomendación explícita de evitar el consumo de alcohol. Por último, el vinagre, que no es más que alcohol ya oxidado, puede ser consumido sin restricciones por los pacientes hepáticos.

¿Es malo fumar para el hígado?

Hasta tiempos muy recientes, cuando un paciente con una enfermedad hepática le preguntaba a su médico si el tabaco le podía perjudicar, la respuesta según la evidencia existente era clara: no existía ningún dato que relacionase el tabaco con la progresión de la enfermedad hepática. Pero esto ha cambiado en el último año, ya que han aparecido trabajos en revistas científicas de prestigio que relacionan el hábito tabáquico con el progreso de la enfermedad hepática. Se ha podido comprobar tanto en trabajos experimentales como clínicos que el tabaco aumenta la fibrosis y la inflamación hepática en diversas enfermedades crónicas. Se ha llegado incluso a encontrar peor respuesta al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C en fumadores importantes. Hay también alguna evidencia experimental que relaciona el tabaco con factores iniciales de la carcinogénesis hepática. Los estudios que han mostrado estas evidencias lo han hecho de manera independiente para el tabaco, pero posiblemente los efectos de alcohol y tabaco se potencien, ya que con frecuencia se consumen a la vez.

Otro factor que recientemente se ha comunicado como lesivo para la enfermedad hepática es el consumo de cannabis (porros, hachís, marihuana), que al igual que el tabaco y el alcohol incrementan el daño con la cantidad y el tiempo de consumo. Por todo ello, si un paciente tiene una enfermedad hepática crónica debe evitar no solo el alcohol sino también el tabaco y el cannabis porque todos de manera independiente han mostrado agravar o acelerar la lesión hepática. En definitiva, hoy en día queda probado que tanto el hábito tabáquico como el consumo de cannabis influyen negativamente en la evolución de la enfermedad hepática y, por lo tanto, se debe recomendar su abandono si el paciente los consume.

¿Puedo hacer ejercicio?

Otro de los tópicos que envuelve a los pacientes con enfermedades hepáticas es la necesidad de guardar reposo para mejorar más rápidamente o evitar evoluciones desfavorables. Esta afirmación, fruto de tiempos en que la carencia de conocimientos y tratamientos hacía del reposo la única medida que el médico podía proponer, se ha arrastrado hasta la actualidad. Las epidemias de hepatitis observadas en las grandes guerras permitieron demostrar que la evolución de los soldados era la misma guardasen o no reposo. No hay ninguna prueba científica que sustente ese consejo y la actividad física que el paciente pueda realizar sólo estará limitada por su estado general. Será el sentido común el que aconseje una actividad u otra. Por ejemplo, un paciente con una hepatitis aguda en que el cansancio, el malestar de estómago y las náuseas son síntomas principales del cuadro clínico posiblemente no pueda mantener su actividad laboral, pero tampoco precisa estar en cama. Lo mismo ocurre en los pacientes con cirrosis avanzada, con desnutrición grave y vientre hinchado. Su debilidad no les permite realizar esfuerzos intensos, pero pueden y deben mantener un mínimo de actividad que active su aparato locomotor y no acelere la descalcificación de los huesos, que es una complicación frecuente de las enfermedades hepáticas crónicas. De todas formas, la gran mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas mantienen un estado funcional adecuado que les permite realizar cualquier tipo de esfuerzo físico. La actividad física regular tiene efectos generales muy beneficiosos y se debe recomendar de manera genérica con el único límite del sentido común. Es preferible que el ejercicio sea matinal, ya que es el que provoca menos fatiga.

Aspectos legales

¿Cuál es el riesgo de que me contagien una hepatitis en el hospital?

El riesgo de transmisión de los virus de hepatitis B y C en el medio hospitalario es actualmente mínimo. En el pasado (antes de 1990) un 15 % de los pacientes transfundidos desarrollaban una hepatitis vírica, muchas veces sin clínica aparente. Hoy día este riesgo es prácticamente nulo (menos de 1 caso por millón de transfusiones) ya que se dispone de métodos muy precisos para identificar los donantes de sangre que estén infectados.

Muy excepcionalmente se produce una transmisión del virus de la hepatitis B o de la hepatitis C en medio hospitalario, generalmente por la contaminación de algún instrumento que ha sido utilizado en un paciente infectado y que ha sido inadecuadamente esterilizado. La realización de endoscopias es muy segura, ya que sistemáticamente se esteriliza el material después de cada exploración y esto elimina el riesgo.

En general tiene poco sentido plantear una reclamación judicial en caso de aparición de una hepatitis vírica en un paciente con antecedente de hospitalización, ya que es difícil establecer con seguridad el mecanismo que facilitó el contagio, y porque no se puede excluir con seguridad que el paciente se hubiera infectado en otro lugar por un mecanismo distinto a una práctica sanitaria. No obstante, siempre hay casos en que el contagio hospitalario se establece de forma inequívoca.

¿Cómo afecta la hepatitis a la actividad social?

La infección crónica por virus B o C produce cierto rechazo social, por ello los pacientes deberían evitar hablar de ello fuera de su entorno familiar. Los pacientes deben ser informados por su médico de cuáles son los mecanismos de transmisión de estos virus, para evitar ciertas conductas que puedan facilitar la difusión de la infección.

Para evitar, la transmisión sexual el virus B, que es probablemente la vía de transmisión más importante en nuestro país, se recomienda utilizar preservativo en las relaciones sexuales con parejas no estables o si la pareja estable no está vacunada o no está inmunizada. En cambio, para el virus C el riesgo de transmisión sexual es bajo en parejas heterosexuales estables, pero es mayor en parejas de pacientes coinfectados por el VIH y si padecen enfermedades de transmisión sexual. Es muy recomendable la vacunación de las parejas de las personas infectadas por el virus B.

El virus B también se puede transmitir de persona a persona tras años de convivencia sin que exista contacto sexual. El mecanismo no es bien conocido, pero se supone que es a través de heridas, en muchos casos inadvertido. Para el virus C ésta es una vía excepcional de contagio.

El contacto parenteral o sangre-sangre, es un mecanismo de transmisión claramente demostrado para los virus B y C. Se puede producir por uso de drogas por vía parenteral o inhalada, tatuajes o *piercings*.

En ninguna actividad laboral, a excepción de los profesionales sanitarios, existe riesgo de contagio vírico. Por tanto, no es necesario comunicar en el trabajo la presencia de infección vírica crónica y no está justificado el rechazo a las personas infectadas. No obstante, es recomendable taparse las heridas o rasguños que se puedan producir en el trabajo y limpiar con lejía o detergente las manchas de sangre en los objetos. No existe ningún riesgo en dar la mano o beber en el mismo vaso.

En el medio sanitario, los cirujanos con carga vírica detectable de virus B o C deben evitar realizar intervenciones quirúrgicas, sobre todo cirugía abdominal, torácica, ginecológica, ortopédica o traumatológica. Esto supone el abandono de la parte fundamental de su actividad laboral y, en muchas ocasiones, da lugar a un descenso de la autoestima y síntomas depresivos. Es necesaria la creación en los colegios médicos de gabinetes psicológicos y legales que puedan ayudar a los profesionales en esta situación. Es útil que durante el período de formación en el sistema MIR las personas con infección crónica por virus B o C se orienten a especialidades no quirúrgicas.

¿Cuándo tendría que solicitar la baja laboral?

Las enfermedades hepáticas son a menudo asintomáticas y la actividad laboral de estos enfermos puede ser normal durante la mayor parte de su enfermedad. Cuando se presentan síntomas hay que valorar la intensidad de los mismos en relación con el tipo de trabajo que realiza el enfermo para solicitar la incapacidad temporal (IT), que es el nombre técnico de la baja laboral. Hay que tener en cuenta que la duración máxima de la IT es de 12 meses prorrogables a otros 6

cuando se presume que en ellos puede ser dado de alta por curación. Se puede solicitar con fundamento la IT en:

- Hepatitis agudas por virus A, B o C o secundarias a la toma de fármacos.
- Reagudizaciones clínicas de hepatitis crónicas víricas o autoinmunitarias.
- Tratamiento de hepatitis crónica B o C con interferón pegilado asociado o no a ribavirina, si los efectos adversos son muy intensos y mientras estos se mantengan, en pacientes con:
a) trabajos que requieran esfuerzo físico por el cansancio, la pérdida de peso o la anemia; b) trabajos que requieran conducir vehículos o manejar maquinaria pesada o de precisión por la alteración de la atención y la concentración; c) trabajos intelectuales por la falta de concentración y la disminución de la agilidad mental.
- Hepatitis crónicas víricas o autoinmunitarias durante los periodos de cansancio para trabajos que requieran esfuerzo físico.
- Cirrosis hepática de cualquier causa durante periodos de cansancio para trabajos con esfuerzo físico y durante episodios de descompensación, aunque sean leves y no requieran hospitalización.
- Trasplante hepático al menos durante el primer año.

¿Puedo solicitar la incapacidad laboral?

Se distinguen cuatro tipos de invalidez permanente (IP):

- Parcial (IPP). La que ocasiona al trabajador una disminución no inferior al 33% en su rendimiento normal para su profesión habitual, sin impedirle realizar las tareas fundamentales de la misma. Se percibe una cantidad a tanto alzado.
- Total (IPT). La que inhabilita al trabajador para la realización de todas las tareas o las fundamentales de su profesión habitual, siempre que pueda realizar otra distinta. Se percibe una pensión vitalicia que corresponde al 55% de la base reguladora.
- Absoluta (IPA). La que inhabilita al trabajador para cualquier tipo de profesión u oficio. Se percibe una pensión vitalicia del 100% de la base reguladora.
- Gran invalidez. IPA que requiere la ayuda de otra persona para hacer las tareas más elementales. Se percibe una pensión vitalicia del 150% de la base reguladora.

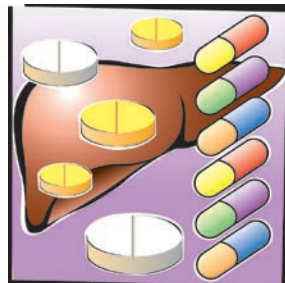
Podrían solicitar la IP en caso de: a) cirrosis hepática de cualquier causa con alteración importante de la función hepática y con frecuentes descompensaciones, sobre todo si no son candidatos a trasplante hepático, si presentan encefalopatía hepática se recomienda la IPA; b) cirrosis con varices esofágicas o gástricas para trabajos en los que se levantan objetos pesados, por el riesgo de sangrado por las varices; c) carcinoma hepatocelular no susceptible de tratamiento; sería IPA; d) trasplante hepático para trabajos con riesgo de infección por la inmunosupresión, y en pacientes que tienen una baja percepción de su calidad de vida tras el trasplante por edad avanzada o porque realizan trabajos que requieren esfuerzo físico, en los que la incorporación a la actividad laboral es difícil.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ La mayor parte de los pacientes con enfermedades hepáticas pueden y deben realizar una dieta normal.
- ▶ Solo los pacientes que retienen líquidos deben limitar el consumo de sal.
- ▶ El consumo de tabaco empeora la evolución de las enfermedades hepáticas.
- ▶ El consumo de cannabis facilita la progresión de la enfermedad hepática.
- ▶ La mayor parte de los pacientes con enfermedades hepáticas puede realizar una actividad física normal.
- ▶ El ejercicio físico no empeora la evolución de los pacientes con enfermedades hepáticas.
- ▶ El riesgo de transmisión de la hepatitis B y C en el hospital es mínimo.
- ▶ El conocimiento de los mecanismos de transmisión de la hepatitis B y C evitará las conductas de riesgo de transmisión de los virus responsables.
- ▶ Para solicitar la incapacidad temporal hay que valorar la intensidad de los síntomas en relación con el tipo de trabajo que realiza el enfermo.
- ▶ Se recomienda solicitar la invalidez permanente si los síntomas incapacitan al enfermo para realizar las tareas fundamentales de su profesión.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.fao.org/DOCREP/006/W0073S/w0073s0r.htm
- ▶ www.liverfoundation.org
- ▶ db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pidet=13039332
- ▶ www.fondonestlenutricion.org.mx/temas/adulto.htm
- ▶ www.medlineplus.gov
- ▶ www.aehc.es



Medicamentos e hígado

Raúl J. Andrade Bellido¹ y M.^a Isabel Lucena González²

¹Unidad de Hepatología y Servicio de Aparato Digestivo

²Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina de Málaga, Málaga

¿Cómo pueden afectar los medicamentos al hígado?

Los medicamentos son, en casi todos los casos, sustancias extrañas al organismo y por ello su destino, una vez que ingresan en él es ser eliminados por los órganos de excreción, fundamentalmente por el riñón (aunque en algunos casos también mezclados con la bilis hacia el intestino y las heces). Pero esto sólo sucede sin problemas si la sustancia es soluble en agua y, por tanto, en orina. En caso contrario, el hígado es el encargado de transformarlas en compuestos fácilmente eliminables. Paradójicamente, es esta circunstancia la que hace al hígado más susceptible que otros órganos a la lesión por medicamentos. Durante el proceso de metabolismo de los fármacos es cuando se produce la toxicidad. Ello ocurre, por lo general, únicamente en muy contados pacientes del total que son tratados con el medicamento, un medicamento que es inofensivo para la mayoría de los sujetos que lo toman, pero en algunos casos produce un metabolismo anormal de los fármacos y se generan productos que no pueden ser depurados y que dañan al hígado, probablemente debido a defectos genéticos de los procesos bioquímicos que tienen lugar en el interior de las células hepáticas y que son necesarios para transformar estas sustancias químicas y hacer que puedan ser eliminadas. A veces esos productos tóxicos lo que hacen es provocar una reacción alérgica contra el hígado que es la que finalmente lesiona las células hepáticas. La variedad de toxicidad hepática anteriormente descrita se denomina idiosincrásica, un término que se refiere al hecho de que ocurre por circunstancias muy particulares de algunos sujetos predispuestos y es inesperada o impredecible. Sin embargo, hay algunos fármacos comercializados (muy pocos en realidad) que tienen capacidad de producir lesión hepática en todos los pacientes que los consuman a dosis muy elevadas (muy superiores a las terapéuticas). Esta segunda variedad de lesión tóxica del hígado se denomina intrínseca o predecible porque depende básicamente del poder tóxico que tiene el fármaco a dosis elevadas y no de la susceptibilidad o predisposición a sufrirla que tiene el paciente.

Sea uno u otro el mecanismo por el que se produce, a la enfermedad que se origina se la denomina hepatitis tóxica, la cual, como otros términos médicos que acaban en el sufijo «-itis», quiere expresar inflamación (en este caso del hígado, «hepa-»). La inflamación del hígado puede tener causas muy distintas; las más frecuentes son las causas infecciosas, es decir, las producidas por virus de la hepatitis, pero también hay otras, entre ellas, una reacción anormal al consumo de un fármaco o por la exposición a sustancias tóxicas industriales o de la naturaleza (p. ej. setas, productos de herboristería). Así pues, en todas estas últimas circunstancias la inflamación del hígado se denomina hepatitis tóxica.

La lesión estructural que produce en el hígado una reacción anormal a los medicamentos es muy variable y oscila desde destrucción mínima de células hepáticas sin afectación de la función del órgano hasta una muerte masiva de las mismas con colapso agudo de su función. Además, en ocasiones, en lugar de afectarse las células más abundantes del hígado (hepatocitos), que son las encargadas de las funciones metabólicas esenciales, se destruyen preferentemente células específicas como las de los conductos biliares o las de las venas que irrigan el interior del órgano, y este patrón de lesión hepática tiene, como es natural, consecuencias en la expresión clínica de la hepatitis. En otras ocasiones, la toxicidad que producen los fármacos en el hígado tiene que ver –más que con una destrucción de células hepáticas– con la alteración de procesos metabólicos que ocurren dentro de las células hepáticas y que resultan, por ejemplo, en un acúmulo de grasa en su interior (hígado graso) o en la interrupción del flujo de bilis desde el interior del hepatocito hasta los conductos biliares.

En consecuencia, esta gran variabilidad tanto en la intensidad como en el tipo de células o funciones afectadas hace que la hepatitis tóxica, como otras hepatitis producidas por virus, pueda variar también ampliamente en sus síntomas y en su gravedad. Los síntomas suelen iniciarse pocas horas después de la exposición en el caso de los tóxicos hepáticos predecibles, y pueden tardar en aparecer semanas o meses tras el inicio del tratamiento en el caso de los tóxicos impredecibles. Los síntomas son indistinguibles de los que causan las hepatitis producidas por virus: color amarillento de la piel (ictericia), náuseas, vómitos, heces de coloración pálida o color arcilla, cansancio, pérdida de apetito, dolor abdominal, fiebre, etc. Algunos pacientes pueden no tener síntomas, y ser diagnosticados de forma casual al realizarse unos análisis y encontrar alteraciones de los parámetros hepáticos. En casos graves (afortunadamente muy poco frecuentes) pueden aparecer manifestaciones de insuficiencia hepática aguda grave con alteraciones de la coagulación de la sangre y tendencia hemorrágica, así como alteraciones del nivel de conciencia, adormecimiento, torpeza mental e, incluso, progresión al coma. Llegada esta circunstancia, incluso la suspensión precoz del medicamento causante de la reacción adversa sería habitualmente ineficaz para evitar la evolución desfavorable y los pacientes pueden llegar a requerir un trasplante hepático urgente. Cuando la lesión hepática es más leve, la interrupción del fármaco responsable es, en general, suficiente para una completa recuperación del paciente en pocas semanas. En cambio, si no se retira rápidamente el tratamiento después del inicio de los síntomas, la enfermedad hepática puede agravarse o hacerse crónica con secuelas importantes.

¿Son muchos los fármacos que producen lesión hepática?

Son muchas las sustancias que ingeridas, inhaladas o inoculadas son capaces de producir lesión hepática. Podemos dividir las en dos categorías:

Tóxicos hepáticos predecibles: son compuestos que al entrar en el organismo sabemos que van a dañar al hígado con casi total seguridad. En este grupo se incluyen agentes químicos a los que el paciente se expone accidentalmente, como por ejemplo el fósforo, insecticidas o plaguicidas como el paraquat, pero también setas venenosas, drogas ilegales, etc. Algunos medicamentos como el paracetamol, que son inofensivos a las dosis habituales (hasta 4-6 comprimidos por día), también actúan como tóxicos directos para el hígado si se toma de una vez una cantidad importante. Ello ocurre porque durante el metabolismo del paracetamol en el hígado se generan sustancias derivadas del mismo (denominados metabolitos tóxicos), pero en pequeña cantidad y los sistemas de depuración hepática son capaces de neutralizarlos; sin

embargo, a dosis elevadas se produce un exceso de sustancias tóxicas que el hígado es incapaz de depurar y que acaban dañándolo.

Tóxicos hepáticos impredecibles: aquí se incluyen la mayoría de los medicamentos, que habitualmente son inofensivos y únicamente son tóxicos para algunos pacientes (generalmente en un paciente por cada 10.000 o más que tomarían el medicamento). Como se ha dicho, casi cualquier fármaco comercializado es capaz de producir un efecto tóxico impredecible de forma excepcionalmente infrecuente, pero los fármacos responsables de la mayoría de los episodios que se diagnostican son antibióticos, antiinflamatorios y analgésicos. Esto no quiere decir que su consumo sea más peligroso que el de otros medicamentos, sino que significa simplemente que al ser los de mayor consumo, estadísticamente son los que aparecen con mayor frecuencia involucrados en este incidente adverso. No obstante, hay algunos medicamentos concretos con los que este daño al hígado en principio inesperado o impredecible es un poco más frecuente. Ello ocurre, por ejemplo, con los medicamentos utilizados para combatir la tuberculosis o con algunos medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer, que pueden producir hepatitis tóxica en hasta un 5% de los pacientes expuestos. En esos casos, y aplicando la directriz de la relación beneficio-riesgo que debe tenerse siempre en cuenta para administrar un tratamiento médico, se entiende que merecería la pena correr ese riesgo de lesión en el hígado, en virtud del beneficio que se obtendría al aplicar el tratamiento o, si se quiere, en la balanza sería menos peligroso ese posible efecto pernicioso que dejar que la enfermedad evolucionara sin usar ese tratamiento eficaz.

¿Qué fármacos se pueden tomar en caso de enfermedad hepática?

La enfermedad hepática, ya sea aguda o crónica, puede afectar, en teoría, a la capacidad del órgano para depurar medicamentos y hacer necesarios ajustes de dosificación con algunos de ellos, dado el riesgo de que haya niveles más altos de los mismos en sangre y de ese modo toxicidad. Piénsese, por ejemplo, en fármacos contra la ansiedad (tranquilizantes), que al ser ingeridos por pacientes con un deterioro importante de la función hepática podrían producir una sedación excesiva. En general, no existen unas guías claras para ajustar las dosis en la insuficiencia hepática aguda o crónica y el médico tiende más bien a evitar la prescripción de medicamentos que se metabolizan extensamente por el hígado y cuyos niveles en sangre pueden elevarse por este motivo en la insuficiencia del órgano y causar efectos indeseables y, en todo caso, procura reducir dosis o espaciar el tiempo de administración con otros muchos. Mencione aparte merecen algunos medicamentos que están estrictamente contraindicados en los pacientes con insuficiencia hepática crónica, es decir, con cirrosis. Es el caso de la aspirina y otros antiinflamatorios derivados de ella. Estos fármacos alteran la coagulación, ya de por sí alterada en la cirrosis, y pueden precipitar una hemorragia sobre todo de origen digestivo. Además, el riñón de los pacientes con cirrosis es más sensible al daño, y los antiinflamatorios, por su mecanismo de acción, pueden precipitar una insuficiencia renal en pacientes con esta enfermedad. De manera similar, los antibióticos aminoglucósicos (gentamicina, tobramicina) incrementan su capacidad de inducir toxicidad sobre el riñón en los pacientes con cirrosis. Asimismo, algunos tranquilizantes como el diazepam (Valium®) se metabolizan muy lentamente en pacientes con cirrosis, incluso con dosis bajas, y pueden provocar el coma si el paciente tiene la función hepática muy deteriorada. Por otra parte, y dado que el estreñimiento es muy perjudicial para pacientes con

insuficiencia hepática avanzada ya que también puede inducir un coma hepático, debe tenerse cuidado con medicamentos que como efecto indeseable produzcan este síntoma, como es la codeína utilizada para combatir la tos, o como analgésico asociada al paracetamol. En todo caso, es muy aconsejable que el paciente con cirrosis advierta de dicha afección a cualquier nuevo médico que vaya a prescribirle un tratamiento medicamentoso.

Otra cuestión distinta es si un hígado enfermo sería más sensible a la toxicidad por fármacos en el propio hígado. Esta circunstancia se convierte en un problema en términos prácticos con algunas enfermedades como la hepatitis crónica (por virus B y C de la hepatitis), dado que su carácter crónico hace que el paciente pueda sufrir múltiples dolencias susceptibles de requerir fármacos y deriva en una preocupación constante acerca del posible incremento del riesgo de toxicidad hepática medicamentosa. De hecho, una pregunta reiterada al médico por parte del paciente con hepatitis crónica B o C es si cada nuevo medicamento prescrito será bien tolerado por el hígado o podrá agravar, en cambio, la lesión hepática. La respuesta a esta pregunta es que, con muy contadas excepciones, el paciente con enfermedades hepáticas crónicas no tiene un riesgo mayor que un sujeto con el hígado sano de sufrir toxicidad hepática cuando toma medicamentos.

Paradójicamente, el paracetamol (que es tóxico para el hígado a dosis elevadas) es el medicamento analgésico y antitérmico más seguro en pacientes con enfermedad hepática crónica, incluso en aquellos que tienen ya una cirrosis. Esto es porque, a pesar del deterioro de la función del hígado, los procesos químicos de depuración del paracetamol permanecen indemnes hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. No obstante lo anterior, y por precaución, las dosis de este medicamento no deben superar los 2 gramos diarios en pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

¿Cómo se diagnostican las enfermedades hepáticas por fármacos?

Salvo en las contadas ocasiones en las que hay una obvia exposición a dosis tóxicas de un tóxico hepático predecible, como sería el caso del paracetamol, y además esto se puede confirmar mediante un análisis de sangre que demuestra la presencia de los niveles tóxicos del medicamento, cuando la hepatitis tóxica es de carácter impredecible no hay un análisis específico ni otra técnica diagnóstica que sirva para identificar con seguridad dicha circunstancia. Por tanto, hay que realizar todas las pruebas necesarias para asegurarse de que no se trata de una hepatitis por virus u otras causas, que sí son demostrables. De este modo, el diagnóstico de hepatitis tóxica se basa en la demostración de que no hay otra causa específica y en la relación temporal del cuadro clínico con el consumo de un fármaco, drogas, productos de herboristería o la exposición a un tóxico. Es muy importante investigar todos los medicamentos que se hayan tomado, en qué cantidad y cuándo. En los análisis de sangre habrá un aumento de las transaminasas (enzimas del hígado, que se liberan a la sangre cuando se destruyen las células hepáticas) y, en muchas ocasiones, también de la bilirrubina (pigmento derivado de la destrucción de los hematíes que es depurado por el hígado, se libera a la sangre cuando hay una lesión de las células del mismo). Es de ayuda para al diagnóstico observar una rápida mejoría de los síntomas tras la retirada del medicamento. El diagnóstico definitivo de que una hepatitis es tóxica consistiría en comprobar si se repiten los síntomas tras la reintroducción del fármaco sospechoso, pero esto supone un riesgo importante para el paciente y, por ello, no se debe realizar.

¿Qué aporta la medicina alternativa?

La medicina alternativa es, frente a la medicina oficial o científica, aquella que utiliza, para el tratamiento de múltiples síntomas o enfermedades, remedios ancestrales transmitidos de generación en generación, pero cuya eficacia o posible toxicidad no han sido sistemáticamente evaluadas por procedimientos científicos. Entre estos remedios se encuentran, por ejemplo, los productos de herboristería, cuyo uso se ha extendido durante los últimos años en Occidente, debido a una moda de «vuelta a lo natural» y al hecho de que mientras los fármacos se contemplan por el público como productos químicos y, por tanto, extraños y posiblemente dañinos, las hierbas son percibidas como inofensivas y en principio beneficiosas ya que son productos «naturales». Sin embargo, muchas hierbas contienen sustancias tóxicas para el organismo y especialmente para el hígado. Bajo la promesa de ser remedio para numerosas dolencias, incluido el sobrepeso, muchas de estas hierbas se venden y se consumen sin control. En las últimas décadas, se ha constatado que algunas hierbas, preferentemente tomadas en infusión, han sido responsables de numerosos incidentes hepáticos graves con resultado de muerte o trasplante hepático urgente. Tal es el caso del Camedrio (*Teucrium Chamaedrys*) o del extracto enólico del té verde (*Camellia Sinensis*), utilizados para la obesidad, o del Kava-Kava, para el tratamiento de la ansiedad. Por tanto, como principio general se desaconseja utilizar este tipo de productos y, en todo caso, nunca consumirlos sin control médico.

¿Existe algún tratamiento o es mejor prevenirlas?

No existe un tratamiento específico ni antídoto para contrarrestar el daño hepático que producen los medicamentos, con la excepción de la acetilcisteína (que es una sustancia que proporciona al hígado proteínas depuradoras de tóxicos), para la intoxicación con dosis altas de paracetamol. En todos los demás casos se debe proceder a la retirada de la sustancia sospechosa (cualquier medicamento que tome el paciente debe suspenderse con excepción de los que sean esenciales, como la insulina en un diabético). Deben tratarse los síntomas (por ejemplo, sueros por vía intravenosa si existen vómitos pertinaces). Es recomendable un reposo relativo en la fase aguda y, por supuesto, evitar todo aquello que incremente el daño hepático (alcohol). En casos muy graves, como se mencionó anteriormente, la hepatitis tóxica puede acarrear una muerte celular extensa en el hígado con la consiguiente insuficiencia hepática que obligaría a ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos e incluso trasladarlo a un centro de trasplante hepático por si este fuese necesario.

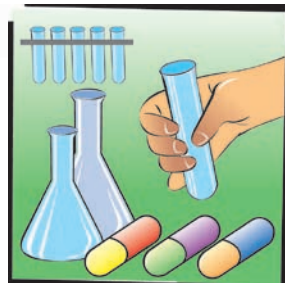
La prevención es fundamental. Si bien en el momento actual no es posible identificar con claridad a los individuos que tienen mayor riesgo de sufrir una hepatitis tóxica impredecible con un medicamento determinado, los pacientes deben conocer este efecto adverso potencial de muchos fármacos. Para minimizar el daño en el hígado, dado que la hepatitis tóxica suele manifestarse gradualmente, a veces durante días, y puesto que antes de que aparezca la ictericia el paciente solo notará cansancio, inapetencia, malestar abdominal y orinas más oscuras de lo normal, es extremadamente importante que si aparecen estos síntomas poco tiempo después de iniciar un tratamiento con un medicamento nuevo, el paciente sospeche una reacción hepática tóxica, por lo que debe interrumpirlo y consultar de inmediato a su médico, aunque nunca desprenderse del mismo para que el médico pueda conocer con exactitud el fármaco responsable.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ El hígado es un órgano muy expuesto a sufrir toxicidad por medicamentos, y esta reacción adversa se encuentra entre las potencialmente más graves que los fármacos pueden producir.
- ▶ Casi cualquier medicamento comercializado puede producir de manera muy infrecuente daño en el hígado, aunque es actualmente imposible predecir en qué sujetos ocurrirá. El paracetamol puede producir toxicidad hepática grave si se sobrepasan las dosis terapéuticas.
- ▶ La toxicidad hepática por medicamentos se manifiesta habitualmente como una hepatitis aguda indistinguible de la hepatitis por virus.
- ▶ La hepatitis aguda tóxica puede muy raramente evolucionar de manera fulminante y requerir un trasplante urgente.
- ▶ No existe ningún medio diagnóstico para saber si una hepatitis es debida a medicamentos; la mayor certidumbre se adquiere tras descartar otras causas.
- ▶ Los pacientes con enfermedad hepática crónica no presentan mayor riesgo de sufrir toxicidad hepática por fármacos.
- ▶ La insuficiencia hepática crónica (cirrosis) contraindica el uso de aspirina y derivados, antibióticos aminoglucósidos, algunos tranquilizantes y codeína.
- ▶ El paracetamol puede utilizarse como analgésico y antitérmico en la cirrosis, pero no deberá superarse la dosis diaria de 2 gramos.
- ▶ Los productos de herboristería pueden dañar el hígado y no deberán tomarse nunca sin control médico.
- ▶ Si aparecen síntomas como dolor abdominal, orinas oscuras y color amarillento de la piel poco tiempo después de iniciar un tratamiento con un medicamento nuevo deberá interrumpirse de inmediato el mismo y consultar al médico.

Páginas web recomendadas

- ▶ www.fda.gov/oc/spanish/
- ▶ www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginformation.html
- ▶ www.fisterra.com/material/medicamentos/enlaweb.asp
- ▶ rafabravo.wordpress.com/2007/02/03/39/



La investigación en enfermedades hepáticas. Nuevos fármacos

Jaime Bosch

Catedrático en Medicina, Universidad de Barcelona
Hepatólogo consultor senior, Jefe de la Sección de Hemodinámica Hepática,
Unidad de Hepatología, Hospital Clínico, Barcelona
Director Científico, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd)

Introducción

Las enfermedades del hígado son muy frecuentes en España, debido entre otras causas a la alta incidencia de infecciones por el virus de la hepatitis B y C, al gran número de personas que abusan del consumo de alcohol y al aumento progresivo de la obesidad, principal factor que determina hígado grave no alcohólico.

Todas estas enfermedades tienen en común que a partir de una lesión inflamatoria crónica pueden llegar a producir cirrosis y, en menor grado, hepatocarcinoma (cáncer en el hígado). Esta capacidad de llegar a la cirrosis es la que da importancia clínica a estas enfermedades, pues la cirrosis es una enfermedad grave –se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte en el adulto.

¿Por qué la cirrosis es una enfermedad grave?

El diagnóstico de cirrosis por sí mismo no se ha de asociar a un pronóstico grave. La enfermedad se puede mantener compensada durante decenios, lo que significa que el paciente no presenta limitaciones significativas y puede estar totalmente asintomático. De hecho, la supervivencia de los pacientes con cirrosis compensada no es muy distinta a la de la población general de la misma edad.

Cuando la cirrosis se convierte en una enfermedad grave es cuando se descompensa, es decir, cuando aparecen complicaciones graves, como varices esofágicas, ascitis, hemorragia, peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones graves, síndrome hepatorenal, hepatopulmonar o portopulmonar, insuficiencia hepática avanzada y encefalopatía hepática. A partir de que empiezan estas complicaciones (sobre todo cuando se dan varias) el pronóstico se hace cada vez más grave. Por ello, el esfuerzo de los médicos se centra en prevenir y corregir estas complicaciones, a través de tratar la cirrosis y de atenuar sus consecuencias.

¿Es posible tratar la cirrosis?

Durante muchos años los médicos han tenido pocas armas para evitar la progresión a cirrosis. Estas se limitaban a la abstinencia del alcohol y al tratamiento inmunosupresor en las hepatitis crónicas autoinmunitarias (que representan una parte muy pequeña de las hepatitis crónicas). En la actualidad, sin embargo, tenemos tratamientos eficaces para la mayoría de las enfermedades hepá-

Tabla 1. Tratamientos de la cirrosis por distintas causas

Causa	Tratamiento	Eficacia
Alcohol	Abstención	**
	Antioxidantes	¿?
	Colchicina	¿?
Hepatitis B	Vacuna	*****
	Interferón peg. +/-	**
	Análogos nucleósidos	
Hepatitis C	Interferón peg.+ ribavirina	**
Hepatitis autoinmunitaria	Prednisona (y otros inmunosupresores)	****
Cirrosis biliar primaria	Ácido ursodesoxicólico	**
Hígado graso no alcohólico	Antioxidantes	*
	Metformina	
	Rosiglitazona	
Hemocromatosis	Sangrías	***
Enfermedad de Wilson	Penicilamina	***
Cirrosis/fibrosis hepática de cualquier etiología	Antagonistas de la endotelina y angiotensina-2, antioxidantes	¿¿??

ticas que pueden evolucionar a cirrosis, y además se empiezan a vislumbrar tratamientos dirigidos a revertir la cirrosis ya establecida. Estos tratamientos se resumen en la tabla 1.

Aunque la eficacia de estos tratamientos en la mayoría de los casos aún está lejos de ser perfecta, estamos en el buen camino, y es de prever que el avance sea notable en los próximos años.

Prevención y tratamiento de las complicaciones de la cirrosis (Tabla 2)

Las complicaciones de las cirrosis, en su inmensa mayoría, tienen como base la existencia de hipertensión portal, alteración que consiste en un aumento de la presión sanguínea en la vena porta (vena que lleva al hígado la sangre procedente de los órganos digestivos).

En las enfermedades del hígado, la presión portal aumenta como consecuencia del trastorno de la estructura hepática (fibrosis, inflamación, aumento del tono vascular hepático) y por un aumento del flujo sanguíneo en el territorio portal. El grado de aumento de la presión portal se correlaciona directamente con el riesgo de presentar complicaciones de la cirrosis (descompensación) y con la supervivencia, y lo que es más importante, el descenso de la presión portal se asocia a disminución del riesgo de que aparezcan estas complicaciones y a una mejoría de la supervivencia. Por ello, la medición de la presión portal (habitualmente por cateterismo de venas suprahepáticas) es una exploración cada vez más frecuente en la práctica clínica. Sin embargo, esta prueba tiene la limitación de que exige permanecer unas horas en el hospital y tiene un costo relativamente alto, por lo que no se puede realizar con la frecuencia que sería deseable. Un avance importante será el desarrollo de métodos indirectos que permitan valorar adecuadamente los cambios de presión portal sin necesidad de permanecer en el hospital, aunque sea por unas horas.

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de las complicaciones de la cirrosis

Complicación	Fármacos	Indicación
Hemorragia por rotura de varices esofago-gástricas	Terlipresina	Episodio agudo de hemorragia
	Somatostatina	
	Octreotida	
	Propranolol	
	Nadolol (asociados o no a 5-mononitrato de isosorbida)	
Ascitis	Espironolactona	Descompensación ascítico edematosa Prevención recidiva
	Furosemida	
	Torasemida	
	Otros diuréticos	
	Acuaréticos	
Peritonitis bacteriana espontánea	Cefalosporinas 3. ^a generación	Episodio agudo de PBE
	Quinolonas	Prevención PBE
Síndrome hepatorenal	Terlipresina	Sd. hepatorenal tipo I
	Midodrina	
	Octreotida	
Encefalopatía hepática	Neomicina	Trat. episodio agudo y de encefalopatía crónica
	Lactulosa/lactitol	
	LOLA	

En los últimos veinte años el tratamiento de la hipertensión portal ha experimentado un cambio enorme, debido mayormente al desarrollo de fármacos eficaces, adecuados tanto para el tratamiento de una complicación aguda durante unos pocos días como para la prevención de estas complicaciones con tratamientos a largo plazo, muchas veces de por vida. Con ello se ha conseguido que la mortalidad y la incidencia de estas complicaciones se hayan reducido más de un 50% a lo largo de los últimos veinte años. Así, la mortalidad del episodio de hemorragia por varices ha caído desde el 50 hasta un 15%; la asociada al síndrome hepatorenal, del 85% a menos de la mitad, y la de la peritonitis bacteriana espontánea, del 90 a menos del 20%. Asimismo, disponemos de tratamientos eficaces para prevenir la aparición de estas complicaciones.

¿Cómo está la investigación en España?

La investigación en el tratamiento de las enfermedades hepáticas es uno de los aspectos en los que la investigación española ha destacado más en el contexto internacional. Ello es en buena parte debido a que en nuestro país existen un gran número de grupos dedicados al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado (que son muy frecuentes en todos los países mediterráneos) y que han desarrollado una intensa labor investigadora en relación con los problemas clínicos, y han creado unidades de Hepatología en las que convergen hepatólogos, gastroenterólogos, inmunólogos, internistas, cirujanos, radiólogos, intensivistas, biólogos, epidemiólogos, farmacéuticos, bioquímicos, virólogos y patólogos, para ocuparse de todas las vertientes de las enfermedades del hígado. La labor de estas unidades ha ido en continuo crecimiento.

En la actualidad, los congresos de la Asociación española para el Estudio del Hígado agrupan a más de 800 especialistas e investigadores, y la representación española es nutrida y con alto nivel de visibilidad en los congresos internacionales (*European Association in the Study of the Liver*, *American Association for the Study of Liver Diseases*), en los consejos editoriales de las primeras revistas internacionales y en las publicaciones de mayor impacto. Todo ello ha hecho que la hepatología española sea mundialmente reconocida.

Las instituciones españolas (Ministerio de Sanidad y Consumo, Ministerio de Educación y Cultura, gobiernos autónomos) han dedicado cada vez mayores recursos a la investigación, lo que ha permitido que los grupos españoles hayan crecido en número y calidad. Particular relevancia han tenido dos iniciativas recientes del Instituto de Salud Carlos III, dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo, que en 2002 financió la constitución de una Red Nacional de Investigación en Hepatología y Gastroenterología que aglutinó a 17 centros de toda España en pro de estimular la investigación cooperativa y que representó un fuerte impulso para muchos grupos. Cuatro años después, se ha pasado de esta red de investigación a la constitución del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. En este se integran por el momento 41 grupos de investigación pertenecientes a 22 instituciones de 9 comunidades autónomas, que han recibido para su primer año más de 5 millones de euros para contratar personal investigador, apoyo para infraestructuras científicas, coordinación y actividades formativas. Los investigadores, a su vez, obtienen recursos para sus proyectos de agencias públicas (FIS, Ministerio de Educación,...).

A este creciente apoyo institucional debe añadirse la no despreciable financiación internacional, proveniente en su mayoría de fondos competitivos de la Unión Europea. Finalmente, la industria farmacéutica y de biotecnología médica, a través de contratos de investigación, aporta cerca del 50% de los fondos que nutren los presupuestos de nuestros grupos de investigación.

¿Qué son los ensayos clínicos?

Cada vez que se descubre un nuevo fármaco, debe probarse su eficacia en situaciones concretas antes de que su uso sea aprobado. Esta comprobación se hace por medio de los ensayos clínicos. Estos son proyectos de investigación realizados en personas sanas o enfermas y su desarrollo está fuertemente controlado por la ley, que establece numerosos procedimientos para garantizar que su realización se haga de acuerdo con unos principios éticos estrictos y de forma científicamente correcta. Estas normas son de aplicación internacional (Normas de Buena Práctica Clínica) y comunes para todos los países de la Unión Europea, y muy similares a las aplicadas en EE.UU., Canadá y otros países.

Existen varios niveles (fases) de ensayo clínico. Cuando un nuevo medicamento ha probado su eficacia en el laboratorio y ha superado las pruebas de toxicidad en animales, empieza a probarse en personas sanas que voluntariamente aceptan recibir el fármaco para comprobar su tolerabilidad y parámetros de farmacocinética. Esto es lo que se conoce como ensayo clínico en fase 1. Tras superar esta fase, se inician estudios para valorar su utilización en una situación clínica concreta en la que se espera sea más eficaz o tenga ventajas sobre los tratamientos ya existentes. Estos ensayos de fase 2 deben establecer que el medicamento es eficaz para una determinada enfermedad y determinar su seguridad. Normalmente estos ensayos clínicos evalúan varias dosis del medicamento y luego se valora si son mejores que el tratamiento convencional. Si esto es así (y demostrado por varios ensayos) el medicamento pasa a su uso clínico. Con ello

no finalizan los ensayos, pues nuevas indicaciones (por ejemplo, verificar si un fármaco para la hipertensión arterial puede usarse en la hipertensión portal o si un fármaco para la fibrosis pulmonar puede usarse contra la fibrosis hepática), nuevas formas de administración deben probarse en estudios de fase 3, lo mismo que deben vigilarse los posibles efectos adversos que por su poca frecuencia o largo periodo de latencia no se hayan detectado en fases previas (estudios de farmacovigilancia).

Un aspecto crucial en los ensayos clínicos es usar parámetros objetivos para evaluar la eficacia, de forma que esta no depende de la apreciación subjetiva del investigador, sino de efectos medibles y demostrables. Para evitar estos componentes subjetivos, los ensayos clínicos se enmascaran mediante la administración de un medicamento de aspecto idéntico pero inactivo (placebo) a parte de los pacientes (controles) de forma aleatoria y de manera que ni los sujetos del estudio ni los investigadores puedan saber quién recibe medicamento activo y quién placebo hasta después de haber concluido la recolección de datos del estudio (doble ciego).

Nuevos fármacos

- Virus de la hepatitis. La investigación en este campo es muy intensa y está empezando a dar sus frutos. Especialmente en el caso de la hepatitis B, los nuevos antivirales disminuyen cada vez más el riesgo de resistencia, lo que junto con las campañas de vacunación ha disminuido la relevancia de la infección por virus B en la población autóctona (no así en la inmigrante, que procede en gran parte de áreas con elevada prevalencia de virus B).

En el campo de la hepatitis C (que representa el principal reto en el área de las hepatitis crónicas) se empiezan a vislumbrar datos esperanzadores, con antivirales prometedores en infección por genotipo 1a y 1b, en los que el tratamiento actual dista mucho de ser satisfactorio. En cualquier caso, no es de prever que estos nuevos fármacos estén disponibles para uso clínico general en los próximos años.

- Hipertensión portal y sus complicaciones. La investigación en esta área va dirigida a explorar nuevas dianas terapéuticas distintas de las tradicionales (beta-bloqueantes, análogos de vasopresina y somatostatina, diuréticos). Así se investigan medicamentos que puedan prevenir/reducir la fibrogénesis hepática, actuar selectivamente sobre el aumento de la resistencia vascular hepática, contrarrestar la formación de colaterales y varices esofágicas, facilitar la excreción de agua y actuar sobre los efectos del amonio en el sistema nervioso central, entre otros. Algunos de estos fármacos, como los acuaréticos, están muy próximos a su uso clínico.
- Hepatocarcinoma. Existen ya fármacos con efecto demostrado en pacientes con hepatocarcinoma avanzado, que es probable que estén disponibles en poco tiempo.
- Tratamiento génico. Este se basa en el concepto de que si una enfermedad se debe a un gen deficiente, si se logra administrar el gen completo a las células adecuadas, se podría curar la enfermedad. Ello sería aplicable a las enfermedades de base genética, como el déficit de alfa-1-antitripsina. Otra aplicación de la terapia génica sería a través de la administrando genes «suicidas», que llevaran a la destrucción de un tipo específico de células (lo que sería de extremo interés en ciertos tumores) o en la inyección de genes que modificaran la producción de sustancias endógenas o que facilitaran la acción de medicamentos.

La terapia génica ha sido un instrumento de enorme valor en la investigación experimental, pero que no ha hallado todavía una aplicación exitosa en medicina clínica. Sin

embargo, se están produciendo avances sustantivos en varios de los pasos críticos para su uso, como son conseguir vectores adecuados (normalmente se trata de virus relativamente inocuos, que se usan para vehicular el gen deseado a las células diana) con capacidad de incorporarse persistentemente y sin efectos indeseables, y formas de administración efectivas, lo que puede determinar que esta forma de tratamiento pueda ser una alternativa real en el futuro.

- Tratamiento con células madre. Esta terapia es la base de la llamada «medicina regenerativa», consistente en potenciar la recuperación de órganos enfermos administrando células madre, que son las precursoras en etapa embrionaria o fetal de las que luego constituyen los órganos adultos.

La aplicación de células madre tiene varias dificultades, unas ligadas a su obtención, otras a «expandirlas» *in vitro* (multiplicarlas en el laboratorio) y conseguir que se diferencien efectivamente (adquieran las propiedades) a células parenquimatosas del órgano que se desea regenerar. Se pueden obtener células madre de embriones, de órganos fetales, de sangre de cordón umbilical o, en menor grado, de la sangre circulante o médula ósea de individuos adultos. La medicina regenerativa es una gran esperanza potencial para muchas enfermedades crónicas y degenerativas, pero todavía no se ha demostrado su eficacia en ninguna enfermedad hepática. Sin embargo, esta es un área objeto de intensa investigación y en la que es de esperar que se produzcan avances significativos en los próximos cinco años.

Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Infórmese siempre a través de su médico, no a través de otros pacientes o chats de internet.
- ▶ Existe un tratamiento eficaz, con base científica sólida, para la mayoría de las enfermedades hepáticas.
- ▶ La mayoría de nuevos fármacos en desarrollo van dirigidos a mejorar el tratamiento actual (hacerlo más eficaz) o a reducir efectos indeseables (hacerlo más tolerable).
- ▶ Los nuevos tratamientos deben ser verificados cuidadosamente en estudios experimentales antes de ser aplicados a pacientes (estudios pre-clínicos).
- ▶ El proceso de comprobación en humanos de nuevos tratamientos se hace a través de los «ensayos clínicos», que son la forma regulada de experimentación en individuos sanos y pacientes.
- ▶ Los ensayos clínicos evalúan la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos en forma objetiva, en una situación clínica bien definida y utilizando parámetros medibles.
- ▶ Un ensayo clínico no puede realizarse sin haber sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro (o regional) y por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- ▶ La participación de un paciente en un ensayo clínico es siempre voluntaria, tras una explicación exhaustiva por escrito del protocolo y sus posibles riesgos («consentimiento informado»), gratuita, y prevé la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento.
- ▶ Un ensayo clínico de distribución aleatoria controlado con placebo es aquel en el cual un grupo de pacientes escogido al azar recibe un tratamiento activo y otro grupo una sustancia de idéntico aspecto pero inactiva (placebo).
- ▶ Un ensayo doble ciego es aquel en el cual ni el médico ni el enfermo conocen si se le está administrando sustancia activa o placebo.

Páginas web recomendadas

- Informaciones básicas para pacientes (en Español)
- ▶ www.fisterra.com/Salud/1infoConse/index.asp#Digestivo
- Hepatitis Foundation International: informaciones para pacientes sobre el tratamiento de las hepatitis por VHC y VHB (en Inglés)
- ▶ www.hepfi.org/
- Página web que contiene informaciones sobre las principales enfermedades hepáticas, con links a otros sitios seleccionados de interés (en Español)
- ▶ www.hepatitis.cl/enfermedades.htm
- Página web del colegio de médicos de Barcelona que contiene una lista de sitios web de informaciones para pacientes (en Catalán)
- ▶ www.comb.cat/cat/medicina/especialitats/aparell_digestiu/links/informacio.htm
- Guidelines (recomendaciones) para el tratamiento de las principales enfermedades hepáticas de la asociación americana por el estudio de las enfermedades de hígado (AASLD) (en Inglés)
- ▶ www.aasld.org/eweb/DynamicPage.aspx?Site=AASLD3&WebKey=0ec30b12-5f13-413b-85ea-793bee8b0fef

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico	EII: enfermedad inflamatoria intestinal
ALT: alanina-aminotransferasa	FA: fosfatasa alcalina
AMA: anticuerpos antimitocondriales	GGT: gamma glutamil transpeptidasa
AML: anticuerpos antimúsculo liso	GOT: glutámico-oxalacético
ANA: anticuerpos antinucleares	GPT: transaminasas glutámico-pirúvicas (equivalente a AST)
Anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón del tipo 1	HA: hepatitis aguda
AST: aspartato-aminotransferasa	HA1: hepatitis autoinmunitaria
AUDC: ácido ursodesoxicólico	HC: hepatitis crónica
BRI: bilirrubina libre	HFE: gen localizado en el cromosoma 6
BRNC: bilirrubina no conjugada	HH: hemocromatosis hereditaria
CBP: cirrosis biliar primaria	H63D: mutación que consiste en la sustitución de histidina por aspartato
CCDNS: colangitis crónica destructiva no supurativa	IFN: interferón
CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades	IgG: inmunoglobulina G
C282Y: mutación que consiste en la sustitución de citosina por tirosina	IP: invalidez permanente
CEP: colangitis esclerosante primaria	IPA: invalidez permanente absoluta
CIBER: Centro de Investigación Biomédica en Red	IPP: invalidez permanente parcial
CPRE: colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica	IPT: invalidez permanente total
CTP: colangiografía trans-parietohepática	IT: incapacidad temporal
CRMN: colangiorresonancia magnética	p-ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos
CTH: colangiografía transhepática	SAMe: S-adenosil-metionina
CU: colitis ulcerosa	TC: tomografía axial computarizada
DPPI: derivación portocava percutánea intrahepática	USE: ecoendoscopia
EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica	VHA: virus de la hepatitis A
	VHB: virus de la hepatitis B
	VHC: virus de la hepatitis C
	VHD: virus de la hepatitis D
	VHE: virus de la hepatitis E
	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

